



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 44 38 055 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 44 38 055.0
㉔ Anmeldetag: 25. 10. 94
㉕ Offenlegungstag: 2. 5. 96

⑤1 Int. Cl.⁸:
C 07 C 233/23
C 07 C 233/06
C 07 C 233/09
C 07 C 233/10
C 07 C 233/11
C 07 C 233/58
C 07 C 233/65
C 07 C 233/74
C 07 D 213/79
C 07 D 207/456
C 07 D 333/70
A 61 K 31/165

DE 44 38 055 A 1

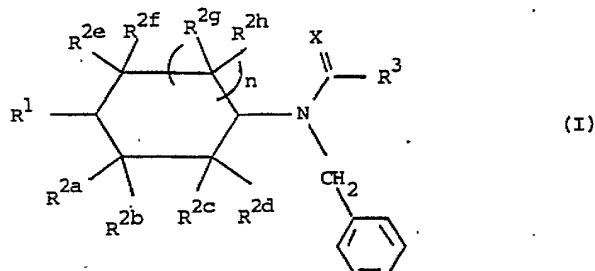
// C07C 231/00,231/02,231/12,231/22,231/24,C07M 9:00,C07C 257/14,327/06,211/40,209/24,209/84,217/56,213/02,213/10, 213/00,49/753,49/657,49/403,C07D 333/22,207/333,213/50,211/18

⑦1 Anmelder:
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

⑦2 Erfinder:
Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,
DE; Müller, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 88441
Mittelbiberach, DE; Hurnaus, Rudolf, Dipl.-Chem.
Dr., 88400 Biberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400
Biberach, DE; Eisele, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Budzinski, Ralph-Michael,
Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE

⑤4 Ring- und N-substituierte N-Benzyl-cycloalkylamine, ihre Salze mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel

⑤7 Beschrieben werden neue N-Benzyl-cycloalkylamine der allgemeinen Formel I



mit den angegebenen Bedeutungen für n, X, R¹, R^{2a} bis R^{2h} und R³, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Die N-Benzyl-cyclohexylamine der allgemeinen Formel I sind Inhibitoren der Cholesterinbiosynthese und eignen sich in Arzneimitteln zur Behandlung von Hyperlipidämien und der Atherosklerose.

DE 44 38 055 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Ring- und N-substituierte N-Benzylcycloalkylamine, ihre Salze mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel.

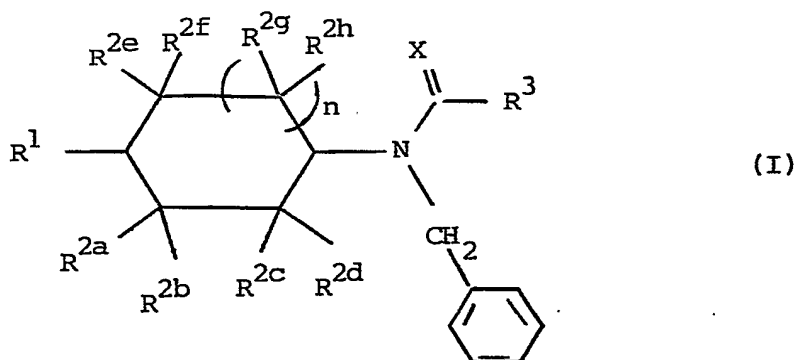
Die Bedeutung überhöhter Serum-Cholesterin-Spiegel als Hauptrisikofaktor für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen wird allgemein anerkannt. Da der größte Teil des Cholesterins im Organismus selbst synthetisiert und nur ein geringer Teil mit der Nahrung aufgenommen wird, ist die Hemmung der Biosynthese ein besonders attraktiver Weg, erhöhte Cholesterinspiegel zu senken. Da die Cholesterinbiosynthese über viele Stufen abläuft, sind verschiedene Möglichkeiten zum Eingriff gegeben. Die größte Bedeutung haben Verbindungen des Mevinolin-Typs erlangt, die bereits in der Therapie Verwendung finden. Es handelt sich dabei um substituierte 3,5-Dihydroxy-carbonsäuren oder die davon abgeleiteten δ -Lactone, die kompetitive Hemmer des Enzyms 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-(HMG)—CoA-reduktase darstellen, also in einer frühen Stufe der Cholesterinbiosynthese eingreifen.

Weitere Verbindungsklassen, die auf verschiedenartige Weise zumindest in vitro in die Cholesterinbiosynthese eingreifen, sind z. B. die Oxysterole, Squalen-Derivate sowie Naphthylamin-Derivate wie Naftifine und Terbinafine. Eine Zusammenstellung dieser Verbindungen findet sich in J. Amer. Chem. Soc. III, 1508—10 (1989). Zu erwähnen sind ferner Isoprenoid(phosphinylmethyl)phosphonate, die Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthetase darstellen (J. Med. Chem. — (10) 1869—1871 (1988)).

N-Benzyl-cycloalkylamine und ihre Salze, die im Cycloalkylring durch Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste substituiert sind und am Stickstoff einen Acyl-, Thioacyl- oder Imidoylrest besitzen, sind neu.

Es wurde nun gefunden, daß solche Verbindungen, die der nachfolgend genannten allgemeinen Formel 1 entsprechen, sehr gute Hemmer der Cholesterinbiosynthese darstellen, bei einem von dem der HMG—CoA-Reduktase-Hemmer abweichenden Wirkmechanismus.

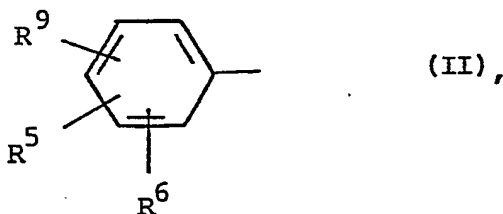
Die N-Benzyl-cycloalkylamine besitzen die allgemeine Formel I



In der allgemeinen Formel I bedeuten
n die Zahlen 0 oder 1,

X das Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe der Formel =NR⁴

R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Benzylgruppe, eine Gruppe der allgemeinen Formel II



die Naphthylgruppe, oder den Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidinylrest, die gegebenenfalls durch Alkyl- und/oder Alkoxyreste mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder die Pyridylgruppe,

R^{2a} bis R^{2h}, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, oder die Allylgruppe,

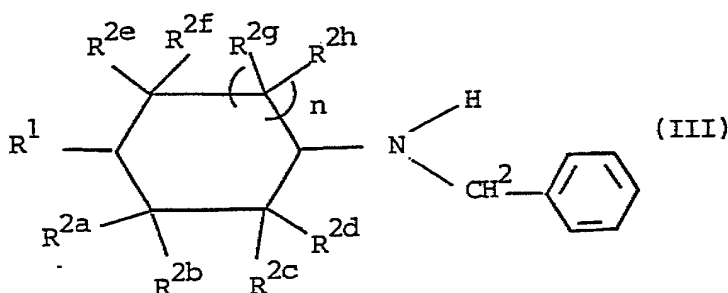
R³ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 19 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten kann und gegebenenfalls die Kohlenstoffkette der Alkylgruppe durch ein Sauerstoffatom unterbrochen sein kann, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Alkenylteil, die gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, sowie die Cyclohexylgruppe, eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenyl-

gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- oder 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil, oder die Pyridylgruppe,
 R^4 die Phenylgruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe,
 R^5 , R^6 und R^9 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe, ein Halogenatom, wie z. B. das Fluor- oder Chloratom, die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, wobei der Alkylrest seinerseits durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel NR^7R^8 , durch eine C_1-C_3 -Alkoxygruppe, durch eine Formylgruppe oder eine aliphatische Acetalgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
 R^7 und R^8 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ferner können R^7 und R^8 zusammen mit dem Stickstoffatom und, gegebenenfalls, einem weiteren Sauerstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder Pyrrolidinogruppe bilden.

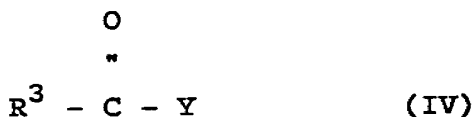
Herstellungsmethoden

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden Methoden herstellen:

A.) Verbindungen, in denen X ein Sauerstoffatom bedeutet und R^1 bis R^3 und n die vorstehenden Bedeutungen besitzen, durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel III



in der R^1 , R^{2a} bis R^{2h} und n die vorstehenden Bedeutungen besitzen, mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel IV



in der R^3 wie oben definiert ist und Y eine reaktive Gruppe wie z. B. ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder die Imidazolidgruppe bedeutet. Bedeutet Y ein Halogenatom, wie z. B. ein Chloratom, werden die Umsetzungen in inerten Lösungsmitteln wie Ether, Toluol, Methylenchlorid und dergleichen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -50°C und 50°C und in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, wie tert. Amine, Natrium- oder Calciumcarbonat, durchgeführt.

Bedeutet Y den Imidazolidrest, werden die Umsetzungen vorzugsweise in einem hochsiedenden Lösungsmittel, wie Xylol, bei Rückflußtemperatur durchgeführt.

Falls im Rest R^1 empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten vorhanden sind, wie z. B. die Hydroxygruppe, eine primäre oder sekundäre Aminogruppe, oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten.

Als Schutzgruppen eignen sich z. B. für die Hydroxygruppe die Methylgruppe, die durch Bortribromid oder Natriumthioethanolat abgespalten werden kann, für die Aminogruppe der tert.-Butoxycarbonylrest, der mit Trifluoressigsäure spaltbar ist und für den Formylrest eine Dialkoxygruppe, die sich sauer abspalten läßt.

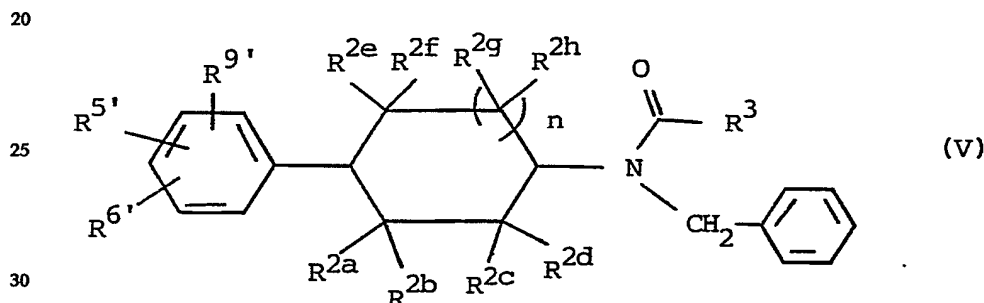
B.) Verbindungen der Formel I, in denen X ein Sauerstoffatom bedeutet, n, R^2 und R^3 wie eingangs definiert sind und R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formel II darstellt, in der R^5 eine Benzyloxy-, eine Allyloxy- oder Propargyloxy- oder eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits im Alkylteil durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel $-NR^7R^8$, durch eine C_1 - bis C_3 -Alkoxygruppe, oder durch eine Formylgruppe oder eine Acetalgruppe substituiert sein kann, darstellt und R^6 und R^9 jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, lassen sich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel I, in denen X ein Sauerstoffatom darstellt und n, R^{2a} bis R^{2h} und R^3 wie oben definiert sind und R^1 einen Monohydroxyphenylrest bedeutet, der gegebenenfalls eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein oder zwei Halogenatome enthalten kann, mit Verbindungen der allgemeinen Formel $R^{10}-Z$, worin R^{10} die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1

bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel $-NR^7R^8$, durch eine C_1 - bis C_3 -Alkoxygruppe, durch eine Formylgruppe oder eine Acetalgruppe substituiert sein kann und Z ein Chlor-, Brom- oder Jodatomen oder eine Sulfonyloxygruppe, wie z. B. die p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt, erhalten.

- 5 Die Umsetzung wird in einem Lösungsmittel wie Ethanol, tert.-Butanol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, Natriummethanolat, Kalium-tert.-butylat oder Natriumhydrid durchgeführt.

Falls im Rest R^1 empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten vorhanden sind wie z. B. eine primäre oder sekundäre Aminogruppe oder Formylgruppe empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten, z. B. in der im Verfahren A beschriebenen Weise.

10 C.) Verbindungen der Formel I, bei denen X ein Sauerstoffatom darstellt, n, R^{2a} bis R^{2h} und R^3 wie eingangs definiert sind und R^1 eine Gruppe der allgemeinen Formel II bedeutet, in der R^5 einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil bedeutet, wobei der Alkylteil des Alkoxyrestes durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel $-NR^7R^8$ substituiert ist, in der R^7 und R^8 wie oben definiert sind und R^6 und R^9 entweder ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, lassen sich erhalten, in dem eine Verbindung der allgemeinen Formel V



worin

35 R^{2a} bis R^{2h} , n, R^3 wie oben definiert sind und der Rest R^5 eine Formylalkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil darstellt, und die Reste R^6 und R^9 entweder ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, mit einem Amin der allgemeinen Formel $H-NR^7R^8$, in der R^7 und R^8 wie eingangs definiert sind, oder dessen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Natriumcyanborhydrid oder mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff umgesetzt wird.

40 Die Umsetzungen werden in Lösungsmitteln wie Alkoholen, Tetrahydrofuran, Dioxan, Wasser oder Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

In Fällen, in denen der Rest $-NR^7R^8$ ein primäres Amin darstellt, läßt sich das Verfahren dahingehend abwandeln, daß die intermediär entstehende Schiff'sche Base isoliert wird und anschließend mit Reduktionsmitteln, wie Natriumborhydrid oder katalytisch erregtem Wasserstoff umgesetzt wird.

45 D.) Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X ein Schwefelatom bedeutet und n sowie R^1 bis R^3 wie eingangs definiert sind, können erhalten werden durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der n sowie R^1 bis R^3 wie eingangs definiert sind und X ein Sauerstoffatom bedeutet, mit Schwefelreagenzien wie Diphosphorpentasulfid oder Lawesson-Reagens.

50 Die Umsetzungen lassen sich in inerten Lösungsmitteln wie Acetonitril, Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C durchführen. Eine Übersicht über Umsetzungen mit Lawesson-Reagens findet sich in Tetrahedron Letters 41, 2567 (1985).

Falls im Rest R^1 empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten vorhanden sind, wie z. B. die Hydroxygruppe, die primäre oder sekundäre Aminogruppe, oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten.

Als Schutzgruppen eignen sich z. B. für die Hydroxygruppe die Methylgruppe, die durch Bortribromid oder Natriumthioethanolat abgespalten werden kann, für die Aminogruppe der tert.-Butoxycarbonylrest, der mit Trifluoressigsäure spaltbar ist und für den Formylrest eine Dialkoxygruppe, die sich sauer abspalten läßt.

60 E.) Verbindungen der Formel I, in denen X die Gruppe $=NR$ darstellt, wobei R^4 die Phenylgruppe ist und R^1 bis R^3 und n wie eingangs definiert sind, lassen sich dadurch darstellen, daß Verbindungen der Formel I, in denen X ein Sauerstoffatom bedeutet und n sowie R^1 bis R^3 wie eingangs definiert sind, zunächst mit Säurechloriden, wie Thionylchlorid, Phosphorylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid, oder mit Alkylierungsmitteln, wie Dimethylsulfat, in reaktionsfähige Derivate umgewandelt und anschließend diese mit Anilin umgesetzt werden.

65 Die Umsetzungen lassen sich in inerten Lösungsmitteln wie Ether, Methylenchlorid, Chloroform, oder Toluol bei Temperaturen zwischen -40°C und der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels durchführen.

Befinden sich im Rest R^1 empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten, wie z. B. die Hydroxygruppe, die primäre oder sekundäre Aminogruppe, oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in

bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten (vgl. hierzu die vorstehend zum Verfahren A gemachten Angaben).

F.) Verbindungen der Formel I, in denen X die Gruppe $=NR^4$ bedeutet, wobei R^4 die p-Toluolsulfonylgruppe darstellt und R^1 bis R^3 sowie n wie eingangs definiert sind, lassen sich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel 1, in denen X ein Sauerstoffatom bedeutet und R^1 bis R^3 sowie n wie eingangs definiert sind, mit p-Toluolsulfonylisocyanat vorzugsweise in siedendem Toluol herstellen.

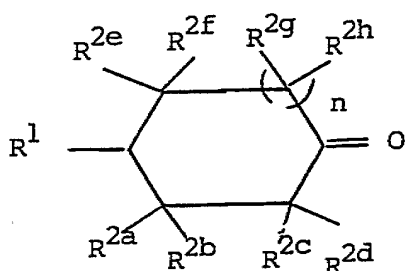
Befinden sich empfindliche oder die Reaktion störende Substituenten in R^1 wie z. B. die Hydroxygruppe, die primäre oder sekundäre Aminogruppe, oder die Formylgruppe, empfiehlt es sich, diese vor der Umsetzung in bekannter Weise mit Schutzgruppen zu versehen und diese nach beendeter Umsetzung wieder abzuspalten (vgl. hierzu die vorstehend zum Verfahren A gemachten Angaben).

Die nach den vorstehenden Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach bekannten Methoden, z. B. Kristallisation, Destillation oder Chromatographie reinigen und isolieren. Sie können gewünschtenfalls, falls basische Reste vorhanden sind, in ihre Salze mit organischen oder anorganischen Säuren überführt werden.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können die Reste R^1 und R^2 sowie das Stickstoffatom entweder die äquatoriale oder die axiale Anordnung einnehmen. Die Erfindung umfaßt sowohl die reinen isomeren Formen als auch Gemische der verschiedenen Isomeren.

Ausgangsmaterialien

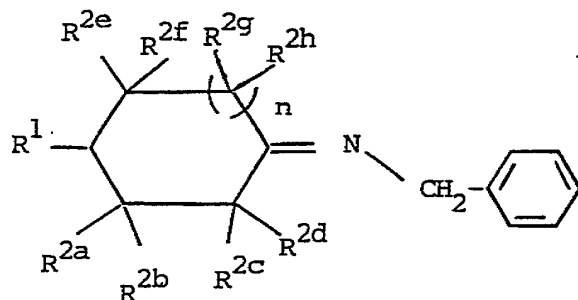
Die Ausgangsverbindungen der Formel III lassen sich durch Umsetzung von Ketonen der Formel VI,



(VI)

in der

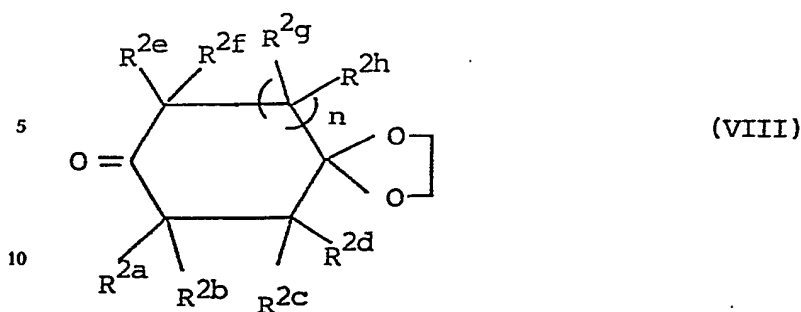
R^1 und R^{2a} bis R^{2h} und n wie eingangs definiert sind, mit Benzylamin in Gegenwart von Reduktionsmitteln erhalten. Die Reaktion kann dabei so geführt werden, daß entweder das Reaktionsgemisch direkt zu Verbindungen der Formel III umgesetzt wird, z. B. in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid oder katalytisch erregtem Wasserstoff, oder daß zunächst die als Zwischenprodukt entstehende Schiff'sche Base der Formel VII



(VII)

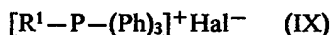
isoliert und anschließend reduziert wird, z. B. mit Natriumborant oder katalytisch erregtem Wasserstoff.

Die Ketone der Formel VI sind zum Teil literaturbekannt, zum Teil in der Patentschrift BE 772 010 (31.8.1970) beschrieben. Sie lassen sich nach bekannten Methoden herstellen, z. B. aus Monoethylenketalen der Formel VIII



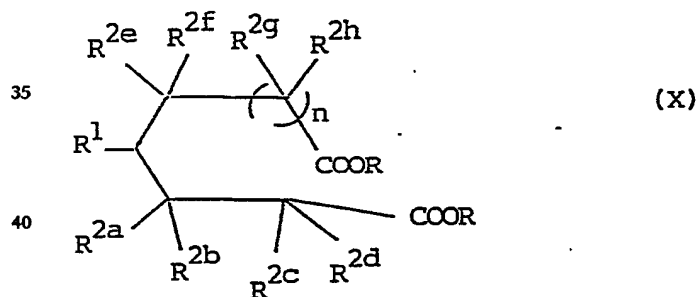
15 und einer metallorganischen Verbindung R^1-Me , wobei R^1 wie eingangs definiert ist und Me Lithium oder $MgHal$ bedeutet, gefolgt von einer H_2O -Abspaltung, Hydrierung der entstandenen Doppelbindung und Hydrolyse der Ketalgruppierung. Das Verfahren kann so abgewandelt werden, daß gewünschtenfalls ein oder mehrere Substituenten R^2 nach beendeter Reaktionsfolge eingeführt werden, z. B. durch Alkylierung des Keton-Enolations.

20 Eine Variante der Umsetzung in Fällen, in denen R^1 einen Alkylrest oder den Benzylrest bedeutet, besteht darin, ein Phosphoniumsalz der Formel



25 wobei R^1 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mit Ausnahme des t-Butylrestes und den Benzylrest und Hal Chlor, Brom oder Jod bedeutet, oder einen Phenylmethanphosphonsäuredialkylester über das mit starken Basen entstehende Ylid mit Ketonen der Formel VIII umzusetzen und die dabei entstehenden Olefine wie vorstehend beschrieben in Verbindungen der Formel VII umzuwandeln.

30 Eine weitere Darstellungsmethode besteht in der Dieckmann-Cyclisierung von Diestern der Formel X, gefolgt von Verseifung und Decarboxylierung:



45 In der Formel X sind R^1 , R^{2a} bis R^{2h} und n wie oben erwähnt definiert und R stellt einen beliebigen niederen Alkyl-, Aralkyl- oder einen Phenylrest dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen interessante biologische Eigenschaften. Sie stellen Inhibitoren der Cholesterinbiosynthese dar.

50 Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften sind sie besonders geeignet zur Behandlung der Hyperlipidämien, insbesondere der Hypercholesterinämie, Hyperlipoproteinämie, Hypertriglyceridämie und den daraus resultierenden arteriosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens und andere.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der Formel I wurde durch Messung der Hemmung des ^{14}C -Acetat-Einbaus in die mit Digitonin fällbaren Steroide nach der folgenden Methode bestimmt:

Methode

Humane Hepatoma-Zellen (Hep G2) werden nach 3-tägiger Anzucht für 16 Stunden in cholesterolfreiem Medium stimuliert. Die zu testenden Substanzen (gelöst in DMSO; Endkonzentration 0,1%) werden während dieser Stimulationsphase zugesetzt. Anschließend wird nach Zugabe von $200 \mu\text{Mol/l}$ 2- ^{14}C -Acetat für weitere 2 Stunden bei 37°C im Brutschrank weiterinkubiert.

Nach Ablösen der Zellen und Verseifen des Cholesterolesters wird nach Extraktion Cholesterol mit Digitonin zur Fällung gebracht. Das in Cholesterol eingebaute ^{14}C -Acetat wird durch Szintillationsmessung bestimmt.

Es wurde gefunden, daß beispielsweise die Verbindungen der allgemeinen Formel I

65 A = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-tert.-butylphenyl)-cyclohexylamin

B = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

C = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

D = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

E = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin
 F = N-Benzyl-4-(tert.-butyl)-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-cyclohexylamin
 G = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-phenyl-cyclohexylamin
 H = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
 I = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin 5
 K = N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-thienyl)-cyclohexylamin
 L = 4-(4-Allyloxyphenyl)-N-benzyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin
 M = N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
 N = N-Benzyl-N-propionyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
 O = N-Benzyl-N-isobutyryl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin 10
 P = n-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
 Q = N-Butyl-N-propionyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
 bei einer Testkonzentration von 10^{-6} Mol/l eine Hemmwirkung von mindestens 50% ausüben.

Die Verbindungen A bis Q zeigten sich in der kurativen Dosierung als völlig untoxisch. Beispielsweise zeigte die Verbindung B nach oraler Applikation von 1000 mg/kg an der Maus noch keine toxischen Wirkungen. 15

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z. B. in Tabletten, Dragées, Kapseln oder Suppositorien einarbeiten. Die Einzeldosis kann dabei bei oraler Gabe zwischen 0,02 bis 2 mg, vorzugsweise 0,08 bis 1 mg pro kg Körpergewicht variieren, die Tagesdosis zwischen 1 und 300 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt. 20

In den nachfolgenden Beispielen wurden die Rf-Werte an Fertigplatten der Firma E. Merck, Darmstadt, bestimmt und zwar

- a) Aluminiumoxyd F-254 (Typ E) 25
- b) Kieselgel 60 F-254. 25

Beispiele zur Herstellung der Ausgangsmaterialien

Beispiel A

4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon

5 g Lithium-Pulver werden unter Argon in 100 ml Ether vorgelegt, ca. 50 ml einer Lösung von 52 g (0,25 Mol) 4-Methoxy-3-methyl-brombenzol in 300 ml Ether zugegeben und das Reaktionsgemisch im Ultraschallbad bis zum Anspringen der Reaktion erhitzt (ca. 1 min). Anschließend wird die restliche Lösung so zugetropft, daß das Reaktionsgemisch siedet (ca. 1 h). Anschließend wird 1 Stunde nachgerührt, und vom Niederschlag unter Argon abgesaugt. Zum Filtrat werden 36 g (0,23 Mol) Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal in 250 ml Ether so zuge- 35
 tropft, daß die Lösung siedet und anschließend über Nacht gerührt. Es wird in 400 ml Eiswasser eingerührt, zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach Verdampfen des Ethers erhaltene Rückstand wird aus Diisopropylether 40
 umkristallisiert. Man erhält 45,74 g (65,7% der Theorie) 4-Hydroxy-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexan-ethylenketal als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 88°C.

40 g dieses Produktes, 0,8 g p-Toluolsulfonsäure und 41 ml Ethylenglykol werden in 400 ml Toluol am Wasser- abscheider gekocht (ca. 2,5 Stunden). Nach Abkühlen werden 200 ml Petrolether und 250 ml gesättigte Soda-Lö- 45
 sung zugegeben, 20 Minuten gerührt, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewa- schen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand ergibt nach Umkristallisation aus Diisopropylether 31,1 g (83% der Theorie) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cy- 50
 clohex-3-enon-ethylenketal als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 69°C.

30,5 g dieses Produkts werden in 290 ml Essigsäureethylester in Gegenwart von 4,3 g 10%-iger Palladium- Kohle bei Raumtemperatur und einem Druck von 51,4 psi hydriert (ca. 10 Minuten). Das nach Verdampfen des 55
 Lösungsmittels erhaltene gelbe Öl wird in 680 ml Aceton und 56 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 2,25 g Pyridinium-tosylat 72 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird in einem Ether/Essig- säureethylestergemisch (4 : 1, v:v) gelöst, mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magne- siumsulfat getrocknet und der nach Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 22,5 g (89% der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle vom Schmelz- 55
 punkt 94°C.

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen erhalten, wobei an Stelle von Lithium-Pulver zum Teil n-Butyllithium eingesetzt wurde.

- a) 4-(4-Ethylphenyl)-cyclohexanon 60
 aus 4-Ethyl-brombenzol, Lithium-Pulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
 Schmelzpunkt: 28°C.
- b) 4-(4-tert.-Butylphenyl)-cyclohexanon
 aus 4-tert.-Butyl-brombenzol, Lithium-Pulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
 Schmelzpunkt: 91—94°C. 65
- c) 4-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexanon
 aus p-Bromanisol, Lithiumpulver und Cyclohexan-1,4-dionmonoethylenketal.
 Schmelzpunkt: 76—78°C.

- d) 4-(Naphthyl-2)-cyclohexanon
aus 2-Bromnaphthalin, Lithium-Pulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 56—57°C.
- e) 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclohexanon
aus 3,4-Dimethoxy-jodbenzol, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 47—48°C.
- f) 4-(3-Methoxyphenyl)-cyclohexanon
aus 3-Methoxy-brombenzol, Lithium-Pulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 58°C.
- g) 4-(3,4-Dimethylphenyl)-cyclohexanon
aus 3,4-Dimethyl-brombenzol, Lithium-Pulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 38—40°C.
- h) 4-(p-Biphenyl)-cyclohexanon
aus 4-Brombiphenyl, Lithium-Pulver und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 130—132°C.
- i) 4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon
aus 3-Ethyl-4-methoxy-brombenzol, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,51
(Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).
- j) 4-(4-Methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexanon
aus 4-Methoxy-3-propyl-brombenzol, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,54
(Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).
- k) 4-(3-tert-Butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon
aus 3-tert-Butyl-4-methoxy-brombenzol, Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,55
(Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).
- l) 4-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexanon
aus 4-Methoxy-2-methyl-brombenzol, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 50—52°C.
- m) 4-(3-Thienyl)-cyclohexanon
aus 3-Bromthiophen, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Wachs, Rf-Wert: 0,54 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 7 : 3, v:v).
- n) 4-(3-Furyl)-cyclohexanon
aus 3-Bromfuran, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Öl, Rf-Wert: 0,52 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 7 : 3, v:v).
- o) 4-(4-Pyridyl)-cyclohexanon
aus 4-Brompyridin, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Öl, Rf-Wert: 0,31 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 10 : 3 : 0,3, v:v:v).
- p) 4-[5-(2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]-cyclohexanon
aus 5-Brom-2,4-dimethoxy-6-methyl-pyrimidin, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 62—65°C.
- q) 4-(3-Pyridyl)-cyclohexanon
aus 3-Brompyridin, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 62—63°C.
- r) 4-(2,4,5-Trimethylphenyl)-cyclohexanon
aus 2,4,5-Trimethyl-brombenzol, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 53°C.
- s) 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-cyclohexanon
aus 3,4,5-Trimethoxy-brombenzol, n-Butyl-lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 113°C.
- t) 4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon
aus 3-Fluor-4-methoxy-brombenzol, n-Butyllithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Schmelzpunkt: 74—76°C.
- u) 4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon
aus 3-Chlor-4-methoxy-brombenzol, Lithium und Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal.
Öl, Rf-Wert: 0,2 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 5 : 1, v:v).

Beispiel B

2-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon

Zu 4,36 g (0,02 Mol) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon in 30 ml Tetrahydrofuran werden bei —20°C 14 ml (0,021 Mol) einer 1,5-molaren Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Hexan zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren bei —30°C wird die gelbe Lösung bei 0°C zu 4,8 g (0,04 Mol) Allylbromid in 10 ml Tetrahydrofuran innerhalb einer Stunde zugetropft und anschließend über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird verdampft, der Rückstand mit 100 ml Wasser verrieben, dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert und die Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Ether wird verdampft und der Rückstand durch Chromatogra-

phie (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 7 : 1, v.v) gereinigt. Man erhält 2 g eines farblosen Öls vom Rf 0,53.

Auf dieselbe Weise wurde dargestellt:

- a) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-cyclohexanon
aus 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Methyljodid.

Isomer A.

Schmelzpunkt: 57°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,05 (d, 3H), 1,5—2,0 (m, 2H), 2,1—2,3 (s + m, 5H), 2,4—2,7 (m, 3H), 2,95—3,15 (3t, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7—7,1 (m, 3H).

Isomer B.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,2 (d, 3H), 1,8—2,7 (s + m, 10H), 3,1 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,7—7,1 (m, 3H).

Beispiel C

3-(4-Methoxyphenyl)-cyclopentanon

14,9 g (0,082 Mol) Phosphonoessigsäuretrimethylester in 70 ml Tetrahydrofuran werden bei 25—30°C zu 3,4 g (0,078 Mol) entöltem Natriumhydrid (55%ig) zugetropft. Das schwer rührbare Gemisch wird eine Stunde nachgerührt und anschließend 16,6 g (0,075 Mol) 3-(4-Methoxybenzoyl)-propionsäuremethylester in 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch wird 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand mit 250 ml Wasser verrieben, dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in 150 ml Essigsäureethylester gelöst und in Gegenwart von 1,5 g Palladium-Kohle (10%-ig) hydriert (50 psi, 30 Minuten). Das nach Verdampfen des Lösungsmittels als Öl erhaltene 1,4-Dimethoxycarbonyl-2-(4-methoxyphenyl)-butan wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 6 : 1 bis 4 : 1, v.v) gereinigt.

Das erhaltene Öl wird zu einer Suspension von Natriummethylat in Toluol (hergestellt aus 2,88 g (64,8 mMol) entöltem Natriumhydrid (55%ig) und 2,08 g (64,8 mMol) Methanol) zugetropft. Das Gemisch wird zwei Stunden auf 85°C erhitzt, in 600 ml verdünnte eiskalte Salzsäure eingerührt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingedampft. Das verbleibende Öl wird mit 7,9 g Kochsalz, 3,95 ml Wasser und 39,5 ml Dimethylsulfoxyd eine Stunde auf 180°C erhitzt. Das Gemisch wird in 40 ml Wasser eingerührt und zweimal mit Petroläther extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus wenig Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 4,35 g (72% der Theorie) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 47°C.

Beispiel D

4-n-Butyl-cyclohexanon

Zu 20 g (0,05 Mol) n-Butyl-triphenyl-phosphoniumbromid in 200 ml Tetrahydrofuran werden bei -40°C portionsweise 9,2 g (0,05 Mol) Natrium-bis-trimethylsilylamid zugegeben und anschließend drei Stunden bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 7,8 g (0,05 Mol) Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal in 50 ml Tetrahydrofuran bei 0°C wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann in 500 ml Eiswasser eingerührt. Es wird fünfmal mit Ether extrahiert, die vereinigte Etherphase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatographie (Essigsäureethylester/Petrolether = 1/10, v.v) gereinigt und anschließend mit 1 g 10%iger Palladiumkohle in 50 ml Essigsäureethylester hydriert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 125 ml Aceton und 5 ml Wasser in Gegenwart von 0,3 g Pyridinium-p-toluolsulfonat 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit wenig Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das nach Verdampfen des Ethers erhaltene Öl wird ohne Reinigung weiter umgesetzt. Man erhält 3,7 g 4-n-Butyl-cyclohexanon vom Rf-Wert 0,37 (Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 10, v.v).

Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

4-Benzyl-cyclohexanon

aus 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal, Phenylmethanphosphonsäure-diethylester und n-Butyl-lithium.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,56 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 10 : 1, v.v).

Beispiel E

cis-und trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

4,4 g (0,02 Mol) 4-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und 2,2 g (0,02 Mol) Benzylamin werden in 40 ml Toluol mit 8 g Molekularsieb 3 A 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert und einge-

dampft. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst und unter Eiskühlung werden portionsweise 1,5 g Natriumborhydrid zugegeben. Nach 3stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird eingedampft, der Rückstand mit Eis versetzt, mit 2N-Salzsäure angesäuert und 30 Minuten gerührt. Anschließend wird mit 2N-Natronlauge alkalisch gestellt und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die beiden Reaktionsprodukte werden durch Chromatographie an Kieselgel getrennt (Methanol: Methylenchlorid = 1 : 20, v:v). Man erhält

- a) 1,1 g cis-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
als farbloses Öl mit einem Gehalt von 80% cis-Isomerem.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):
Signale bei ppm: 1,5—1,9 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,4—2,55 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,8 (2s, 5H), 6,7—7,4 (m, 8H).
b) 2,5 g trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 61—63°C mit einem trans-Anteil von 100%.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):
Signale bei ppm: 1,2—1,6 (m, 4H), 1,8—2,15 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,3—2,6 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 6,7—7,4 (m, 8H).

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

- a) N-Benzyl-4-phenyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-Phenyl-cyclohexanon und Benzylamin.
Gelbliches, zähes Öl;
Rf-Wert 0,48 und 0,57 (Kieselgel, Toluol/Äthanol/konz. Ammoniak = 75 : 25 : 2, v:v:v).
b) N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.
Gelbes, zähes Öl;
Rf-Wert 0,6 und 0,68 (Kieselgel, Toluol/Äthanol/konz. Ammoniak = 75 : 25 : 2, v:v:v).
c) N-Benzyl-4-(2-naphthyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(2-Naphthyl)-cyclohexanon und Benzylamin.
Blaßgelbes, zähes Öl;
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):
Signale bei ppm: 1,2—1,8 (m, 4H), 1,9—2,2 (m, 4H), 2,5—2,8 (m, 2H), 4,8—4,9 (2s, 2H), 7,2—7,85 (m, 12H).
d) trans-N-Benzyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.
Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 72—76°C.
NMR Spektrum (200 MHz, CDCl_3):
Signale bei ppm: 1,2—1,6 (m, 4H), 1,85—2,15 (m, 4H), 2,4—2,65 (m, 2H), 3,85 (s, 8H), 6,7—6,85 (m, 3 H), 7,2—7,4 (m, 5H).
e) N-Benzyl-4-(4-tert.-butylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(4-tert.-Butylphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.
Wachsartige Substanz.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):
Signale bei ppm: 1,2—1,7 (m, 13H), 1,8—2,2 (m, 4H), 2,35—3,0 (m, 4H), 3,8-3,9 (2s, 2H), 7,1—7,4 (m, 9H).
f) N-Benzyl-4-ethyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-Ethyl-cyclohexanon und Benzylamin.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,35 und 0,55 (Aluminiumoxyd, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 10, v:v).
g) N-Benzyl-4-n-butyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-n-Butyl-cyclohexanon und Benzylamin.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,38 und 0,58 (Aluminiumoxyd, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 10, v:v).
h) N-Benzyl-4-(3,4-dimethylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-(3,4-Dimethylphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,2 und 0,67 (Aluminiumoxyd, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 10, v:v).
i) 4-Benzyl-N-benzyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 4-Benzyl-cyclohexanon und Benzylamin.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,63 und 0,88 (Aluminiumoxyd, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v:v).
j) cis-N-Benzyl-4-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(3-Methoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,75 (Aluminiumoxyd, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v:v).
k) trans-N-Benzyl-4-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus 4-(3-Methoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,37 (Aluminiumoxyd, Essigester/Petrolether = 1 : 3, v:v).
l) N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-cyclohexylamin (Isomerengemisch)
aus 4-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-cyclohexanon und Benzylamin.
Farbloses Öl vom Rf-Wert: 0,58 und 0,77 (Aluminiumoxyd, Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 3, v:v).
m) N-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-cyclopentylamin (cis-trans-Gemisch)
aus 3-(4-Methoxyphenyl)-cyclopentanon und Benzylamin.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3 + CD_3OD):

Signale bei ppm: 1,4–2,5 (m, 6H), 2,9–3,4 (m, 2H), 3,75 (2s, 5H), 6,8–7,4 (m, 9H).

n) 1,4-cis-2-Allyl-N-benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus 2-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,3–1,8 (m, 4H), 1,9–2,25 (s + m, 8H), 2,4–2,55 (m, 1H), 2,8–2,9 (m, 1H), 3,6–3,95 (s + q, 5H), 4,9–5,05 (m, 2H), 5,65–5,9 (m, 1H), 6,7–7,4 (m, 8H).

o) 1,4-trans-2-Allyl-N-benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus 2-Allyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,1–1,6 (m, 4H), 1,7–2,85 (s + m, 10H), 3,65–4,0 (s + m, 5H), 4,9 5,15 (m, 2H), 5,7–5,9 (m, 1H), 6,7–7,4 (m, 8H).

p) 1,4-cis und 1,4-trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-cyclohexylamin

aus 2-Methyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexanon (Isomer A) und Benzylamin.

1,4-cis-Isomer:

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,95 (d, 3H), 1,2–1,85 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,4–2,6 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,6–4,0 (s + q, 5H), 6,2–7,4 (m, 8H).

1,4-trans-Isomer:

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,0 (d, 3H), 1,1–1,95 (m, 7H), 2,1–2,3 (s + m, 4H), 2,4–2,8 (m, 1H), 3,7–4,0 (m, 5H), 6,7–7,4 (m, 8H).

q) cis-N-Benzyl-4-tert.-butyl-cyclohexylamin

aus 4-tert.-Butyl-cyclohexanon und Benzylamin.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (s, 9H), 0,9–2,05 (m, 9H), 2,88 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 7,3 (m, 5H).

r) trans-N-Benzyl-4-tert.-butyl-cyclohexylamin

aus 4-tert.-Butyl-cyclohexanon und Benzylamin.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (s, 9H), 0,9–2,1 (m, 9H), 2,4 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 7,2–7,4 (m, 5H).

s) cis- und trans-N-Benzyl-4-(3-ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus 4-(3-Ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin. Trennung der Isomeren durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid basisch, Aktivitätsstufe III; Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester 10 : 1, v:v).

cis-Isomer:

Gelbliches Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,2 (t, 3H), 1,55–2,0 (m, 8H), 2,4–2,7 (q + m, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,8 (s, 4H), 4,0 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2–7,4 (m, 5H).

trans-Isomer:

Gelbliches Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,18 (t, 3H), 1,2–1,5 (m, 2H), 1,72–2,05 (m, 4H), 2,25–2,4 (m, 2H), 2,42–2,72 (q + m, 3H), 2,75–3,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,3–7,5 (m, 3H), 7,7 (d, 2H).

t) cis- und trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus 4-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin. Trennung der Isomeren durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 10 : 1,5, v:v).

cis-Form: Öl

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,45–2,0 (m, 8H), 2,3 (s, 3H), 2,6–2,8 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,8 + 3,81 (2s, 5H), 6,7 (m, 2H), 7,15–7,42 (m, 6H).

trans-Form: Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,18–1,6 (m, 4H), 1,75–1,9 (m, 2H), 2,0–2,2 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,5–2,75 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,7 (m, 2H), 7,05–7,15 (m, 1H), 7,2–7,4 (m, 5H).

u) trans-N-Benzyl-4-(3-thienyl)-cyclohexylamin

aus 4-(3-Thienyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III; Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 10 : 0,75, v:v).

Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,2–1,6 (m, 4H), 1,95–2,18 (m, 4H), 2,45–2,75 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,9–7,05 (m, 2H),

7,15—7,45 (m, 6H).

v) trans-N-Benzyl-4-(3-furyl)-cyclohexylamin

aus 4-(3-Furyl)-cyclohexanon und Benzylamin. Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 10 : 0,75, v:v).

Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 1,4—2,1 (m, 4H), 2,35—2,55 (m, 4H), 2,75—3,1 (m, 2H), 3,8 und 4,6 (2s, 2H), 6,3 (s, 1H), 7,1—7,5 (m, 7H).

w) trans-N-Benzyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin

aus 4-(4-Pyridyl)-cyclohexanon und Benzylamin. Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester/Methanol = 10 : 3 : 0,07, v:v:v).

Schmelzpunkt: 63—65° C. Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 1,15—1,65 (m, 4H), 1,85—2,05 (m, 2H), 2,05—2,2 (m, 2H), 2,4—2,7 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,2—7,4 (m, 5H), 8,5 (d, 2H).

x) cis- und trans-N-Benzyl-4-(3-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)cyclohexylamin

aus 4-(3-tert.-Butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Trennung der Isomeren durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid basisch, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 20 : 1, v:v).

cis-Isomer:

Gelbliches Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 1,2—2,0 (s + m, 17H), 2,4—2,65 (m, 1H), 2,9—3,0 (m, 1H), 3,8 (s, 4H), 4,0 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,0—7,2 (m, 2H), 7,2—7,4 (m, 5H).

trans-Isomer:

Gelbliches Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 1,2—1,6 (s + m, 13H), 1,85—2,0 (m, 2H), 2,0—2,18 (m, 2H), 2,35—2,68 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,1, (d, 1H), 7,2—7,4 (m, 5H).

y) cis- und trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin

aus 4-(4-Methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin. Trennung der Isomeren durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III, Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 10 : 3, v:v).

cis-Isomer:

Gelbliches Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,95 (t, 3H), 1,5—2,0 (m, 10H), 2,4—2,65 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,8 (s, 4H), 4,0 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,2—7,42 (m, 5H).

trans-Isomer:

Gelbliches Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,2—1,5 (m, 4H), 1,7—2,05 (m, 4H), 2,25—2,4 (m, 2H), 2,42—2,72 (m, 3H), 2,75—3,0 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,3—7,5 (m, 3H), 7,7 (d, 2H).

z) N-Benzyl-4-[5-(2,4-dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus 4-[5-(2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]-cyclohexanon und Benzylamin.

Gelbliches Öl, das roh weiterumgesetzt wurde.

Rf-Wert: 0,4 (trans) und 0,7 (cis) (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigester = 10 : 3).

aa) trans-N-Benzyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin

aus 4-(3-Pyridyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Isolierung durch Mitteldruckchromatographie (Aluminiumoxid neutral, Aktivitätsstufe III; Elution mit Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).

Schmelzpunkt: 42—44° C.

ab) N-Benzyl-4-(2,4,5-trimethylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus 4-(2,4,5-Trimethylphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Farbloses Öl, das als Rohprodukt weiter umgesetzt wurde.

Rf-Wert: 0,67 und 0,93 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).

ac) trans-N-Benzyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Schmelzpunkt: 89—90° C.

ad) trans-N-Benzyl-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus 4-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Schmelzpunkt: 70—72° C.

ae) trans-N-Benzyl-4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus 4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexanon und Benzylamin.

Schmelzpunkt: 66—68° C.

Beispiel F

trans-N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

8 g (39,2 mMol) 4-(4-Methoxyphenyl)-cyclohexanon und 4,41 g (41,2 mMol) Benzylamin werden in 28 ml Toluol mit 5 g Molekularsieb 3 A zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit 285 ml Methanol werden unter Eiskühlung 3,0 g Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Nach einer Stunde wird eingedampft, mit eiskalter, verdünnter Natronlauge versetzt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels wird in 160 ml Ether gelöst, mit 5,74 g Benzoesäure in 70 ml Ether versetzt und eine Stunde im Eisbad gerührt. Der erhaltene Niederschlag wird zweimal aus Essigester umkristallisiert, in Ether suspendiert und mit 15%iger Natronlauge versetzt. Die wäßrige Phase wird viermal mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte getrocknet und eingedampft. Man erhält 4,58 g (40% der Theorie) trans-N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 63–64°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 1,2–1,6 (m, 4H), 1,8–2,15 (m, 4H), 2,4–2,65 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 6,8–7,4 (m, 9H).

Verfahren zur Herstellung der Endprodukte

Beispiel 1

trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

500 mg (16 mMol) trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 180 ml Triäthylamin werden in 20 ml Ether vorgelegt und bei 0°C 240 mg Hexansäurechlorid in wenig Ether zugetropft. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird auf Wasser gegossen, die Etherphase mit Wasser, verdünnter Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Der nach Verdampfen des Ethers erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 5, v:v) gereinigt. Man erhält 628 mg (96,3% der Theorie) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin als farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2–2,0 (m, 14H), 2,1–2,55 (s + m, 6H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5H), 4,5–4,7 (2s + m, 2,5H), 6,7–7,4 (m, 8H).

Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

- a) cis-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus cis-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,15–2,0 (m, 12H), 2,1–2,5 (s + m, 7H), 2,95 (m, 1H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5H), 4,3–4,5 (m, 2H), 4,6–4,8 (m, 0,5H), 6,7–7,4 (m, 8H).
- b) cis-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus cis-Benzyl-4-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,1–2,0 (m, 12H), 2,1–2,55 (m, 4H), 3,0 (s breit, 1H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5H), 4,3–4,5 (2s, 2H), 4,55–4,8 (m, 0,5H), 6,65–7,4 (m, 9H).
- c) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2–2,0 (m, 14H), 2,15–2,55 (m, 3H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5H), 4,5–4,7 (2s + m, 2,5H), 6,65–7,4 (m, 9H).
- d) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-tert-butylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Benzyl-4-(4-tert-butylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,8–0,95 (m, 3H), 1,2–2,5 (m, 25,7H), 3,0 (m, 0,3H), 3,7–3,9 (m, 0,5H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H), 7,0–7,4 (m, 9H).
- e) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3,4-dimethylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Benzyl-4-(3,4-dimethylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,8–0,95 (m, 3H), 1,2–2,0 (m, 14H), 2,15–2,55 (2s + m, 9H), 3,7–3,9 (m, 0,5H), 4,5–4,7 (2s + m, 2,5H), 6,8–7,4 (m, 8H).
- f) N-Benzyl-4-ethyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Benzyl-4-ethyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD):

Signale bei ppm: 0,75—1,9 (m, 23H), 2,1—2,3 (m, 1H), 2,4—2,55 (m, 1H), 3,6—3,8 (m, 0,5H), 4,3—4,6 (2s + m, 2,4H), 7,1—7,4 (m, 5H).

g) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-n-butyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Benzyl-4-n-butyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3 + CD_3OD):

Signale bei ppm: 0,8—1,9 (m, 27H), 2,15—2,3 (t, 1H), 2,4—2,55 (t, 1H), 3,6—3,8 (m, 0,5H), 4,35—4,6 (2s + m, 2,5H), 7,1—7,4 (m, 5H).

h) trans-N-Benzyl-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-4-tert.-butyl-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-tert.-butyl-cyclohexylamin und 3,3-Dimethyl-buttersäurechlorid.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 69-72°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,75—1,9 (m, 27H), 2,15 (s, 0,6H), 2,38 (s, 0,4H), 3,7 (m, 0,5H), 4,5 (m, 2,5H), 7,1—7,4 (m, 5H).

i) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-cyclohexylamin (Isomeren-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-cyclohexylamin (Isomeren-Gemisch) und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,65—1,0 (m, 6H), 1,15—2,1 (m, 13H), 2,2—2,3 und 2,4—2,55 (2t, 2H), 2,7—2,85 (m, 1H), 3,75—3,9 (2s + m, 3,5H), 4,4—4,6 (s + m, 2,5H), 6,7—7,4 (m, 9H).

j) N-Benzyl-N-hexanoyl-3-(4-methoxyphenyl)-cyclopentylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-cyclopentylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,8—0,95 (m, 3H), 1,1—2,25 (m, 14H), 2,4—2,6 (m, 0,5H), 2,9—3,0 (m, 0,5H), 3,1—3,2 (m, 0,5H), 3,75 (s, 3H), 4,45—4,6 (m, 2H), 4,9—5,1 (m, 1H), 6,7—7,4 (m, 9H).

k) cis-2-Allyl-N-benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus cis-2-Allyl-N-benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,6-2,6 (m, 27H), 3,8 (s, 3H), 4,1—4,25 (m, 0,5H), 4,4—4,55 (m, 0,5H), 4,8—5,4 (m, 4H), 5,65—5,9 (m, 1H), 6,65—7,4 (m, 8H).

l) trans-2-Allyl-N-benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-2-Allyl-N-benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,75—2,6 (m, 24H), 3,4—3,6 (m, 0,5H), 3,8 (s, 3H), 4,0—4,15 (m, 0,5H), 4,3—5,15 (m, 4H), 5,4—5,8 (m, 1H), 6,7—7,4 (m, 8H).

m) N-Benzyl-N-ethoxyacetyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Ethoxyacetylchlorid.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 84°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3 + CD_3OD):

Signale bei ppm: 1,1—1,35 (m, 3H), 1,4—2,0 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,4 (m, 1H), 3,4—3,7 (m, 2,5H), 3,75 (s, 3H), 4,05 + 4,3 (2s, 2H), 4,4—4,7 (2s + m, 2,5H).

n) N-Benzyl-N-butyryl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Buttersäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,8—2,0 (m, 13H), 2,1—2,5 (s + m, 5,7H), 2,9—3,0 (m, 0,3H), 3,7—3,9 (s + m, 3,5H), 4,3—4,45 (m, 0,5H), 4,5—4,6 (2s, 2H), 6,7—7,4 (m, 8H).

o) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-phenyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-phenyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,8—2,0 (m, 17H), 2,1—2,5 (m, 3H), 3,7—3,9 + 4,3—4,45 (2m, 1H), 4,5—4,65 (2s, 2H), 7,1—7,4 (m, 10H).

p) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 3H), 1,15—2,0 (m, 14H), 2,2—2,6 (m, 3H), 3,7—4,0 (2s + m, 3,5H), 4,5—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,8—7,4 (m, 9H).

q) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 3H), 1,1—2,0 (m, 14H), 2,1—2,55 + 2,9—3,0 (2m, 3H), 3,7—3,85 (s + m, 3,5H), 4,5—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,7—7,4 (m, 9H).

r) trans-N-Benzyl-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-4-tert.-butylcyclohexylamin

aus N-Benzyl-4-tert.-butyl-cyclohexylamin und 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid.

Schmelzpunkt: 69-72°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,9 (4s + m, 27H), 2,15 (s, 0,5H), 2,4 (s, 0,5H), 3,7 (m, 0,5H), 4,5 (2s + m, 2,5H), 7,1—7,4 (m, 5H).

s) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(2-naphthyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-(2-naphthyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 71—72,5°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—2,7 (m, 20H), 3,8—4,0 (m, 0,5H), 4,5—4,75 (2s + m, 2,5H), 7,15—7,85 (m, 12H).

t) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—0,95 (m, 3H), 1,2—2,0 (m, 14H), 2,15—2,55 (m, 3H), 3,75—3,9 (2s + m, 6,5H), 4,5—4,65 (2s + m, 2,5H), 6,65—6,8 (m, 3H), 7,15—7,4 (m, 5H).

u) N-Benzyl-N-benzoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch).

aus N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Benzoylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,5—2,0 (m, 6H), 2,1—2,5, 3,0 (2m, 3H), 3,75 (2s + m, 3,5H), 4,4—4,7 (m, 2,5H), 6,7—7,5 (m, 14H).

v) N-Benzyl-N-cyclohexylcarbonyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Cyclohexancarbonsäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,9—2,0 (m, 17H), 2,1—3,0 (m, 3H), 3,7—3,9 (m, 3,5H), 4,35—4,65 (2d + m, 2,5H), 6,75—7,5 (m, 9H).

w) N-Benzyl-N-pelargonoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Pelargonsäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (t, 3H), 1,1—2,0 (m, 20H), 2,1—2,55, 2,9—3,05 (2m, 3H), 3,75 (2s + m, 3,5H), 4,3—4,7 (m, 2,5H), 6,75—7,4 (m, 9H).

x) N-Benzyl-N-(3-phenylpropionyl)-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und 3-Phenylpropionsäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,3—3,1 (m, 13H), 3,75 (2s + m, 3,5H), 4,2—4,6 (m, 2,5H), 6,8—7,4 (m, 14H).

y) 1,4-cis-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-cyclohexylamin

aus 1,4-cis-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 6H), 1,2—2,7 (m, 19H), 3,8 (s, 3H), 4,1—5,4 (s + q + 2m, 3H), 6,7—7,4 (m, 8H).

z) 1,4-trans-N-Benzyl-4-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-cyclohexylamin

aus 1,4-trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylcyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 6H), 1,05—2,65 (m, 19H), 3,4—3,6 (m, 0,5H), 3,8 (s, 3H), 4,1—5,0 (m, 2,5H), 6,7—7,4 (m, 8H).

aa) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(3-ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,0—2,0 (m, 17H), 2,15—2,7 (m, 5H), 3,7—3,9 (s + m, 3,5H), 4,45—4,75 (d + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H), 6,9—7,0 (m, 2H), 7,15—7,42 (m, 5H).

ab) cis-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus cis-N-Benzyl-4-(3-ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid:

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,88 (m, 3H), 1,02—2,02 (m, 15H), 2,05—2,35 (m, 3H), 2,35—2,55 (m, 1H), 2,55—2,75 (m, 2H), 3,0 (s, 1H), 3,7—3,95 (s + m, 3,5H), 4,4 (d, 2H), 4,6—4,8 (m, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 6,95—7,4 (m, 7H).

ac) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 6H), 1,15—2,02 (m, 16H), 2,15—2,62 (m, 5H), 3,65—3,9 (s + m, 3,5H), 4,45—4,75

(d + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,1—7,45 (m, 5H).

ad) cis-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin
aus cis-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,0 (m, 6H), 1,05—2,0 (m, 14H), 2,05—2,35 (m, 3H), 2,35—2,65 (m, 3H), 3,0 (s, 1H), 3,65—3,9 (s + m, 3,5H), 4,4 (d, 2H), 4,55—4,8 (m, 0,5H), 6,75 (d, 1H), 6,95—7,4 (m, 7H).

ae) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 3H), 1,15—2,05 (s + m, 23H), 2,15—2,6 (m, 3H), 3,65—3,9 (s + m, 3,5H), 4,5—4,75 (d + m, 2,5H), 6,8 (d, 1H), 6,9—7,1 (m, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

af) cis-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus cis-N-Benzyl-4-(3-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85—1,0 (m, 3H), 1,1—2,05 (m, 21H), 2,1—2,35 (m, 3H), 2,35—2,6 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,7—3,95 (s + m, 3,5H), 4,35—4,5 (d, 2H), 4,55—4,85 (m, 0,5H), 6,9 (d, 1H), 7,0—7,4 (m, 7H).

ag) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 3H), 1,1—1,98 (m, 14H), 2,1—2,35 (m, 4H), 2,4—2,68 (m, 2H), 3,65—3,95 (s + m, 3,5H), 4,5—4,78 (d + m, 2,5H), 6,65—6,78 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,15—7,45 (m, 5H).

ah) cis-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus cis-N-Benzyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,0 (m, 3H), 1,1—1,5 (m, 4H), 1,5—2,0 (m, 10H), 2,1—2,6 (s + m, 5H), 3,05 (s, 1H), 3,7—3,95 (s + m, 3,5H), 4,5—4,8 (s + m, 2,5H), 6,6—6,75 (m, 2H), 7,1—7,45 (m, 6H).

ai) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-thienyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3-thienyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,0 (m, 3H), 1,1—1,9 (m, 11H), 1,9—2,15 (m, 4H), 2,4—2,65 (m, 2H), 3,65—3,9 (m, 0,5H), 4,45—4,7 (d + m, 2,5H), 6,9—7,0 (m, 2H), 7,1—7,45 (m, 6H).

aj) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-furyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3-furyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,0 (m, 3H), 1,1—1,9 (m, 12H), 1,9—2,1 (m, 2H), 2,15—2,55 (m, 3H), 3,65—3,85 (m, 0,5H), 4,45—4,7 (d + m, 2,5H), 6,25 (s, 1H), 7,1—7,4 (m, 7H).

ak) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-pyridyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,05 (m, 3H), 1,1—2,05 (m, 14H), 2,1—2,6 (t + m, 3H), 3,7—3,95 (m, 0,5H), 4,4—4,75 (d + m, 2,5H), 7,05 (d, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H), 8,5 (d, 2H).

al) N-Benzyl-4-[5-(2,4-dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]-N-hexanoyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Benzyl-4-[5-(2,4-dimethoxy-6-methylpyrimidinyl)]-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Gelbliches Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 3H), 1,1—1,90 (m, 12H), 1,95—2,7 (m, 8H), 3,7—4,0 (ds + m, 6,5H), 4,4—4,75 (d + m, 2,5H), 7,1—7,5 (m, 5H).

am) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35—1,74 (m, 4H), 1,74—2,0 (m, 4H), 2,1 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,45 (m, 1H), 3,65—3,85 (s + m, 3,5H), 4,5—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,72 (d, 1H), 6,9—7,0 (m, 2H), 7,12—7,45 (m, 5H).

an) trans-N-Benzyl-N-valeroyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Valeriansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,86 (t, 3H), 1,2—2,0 (m, 12H), 2,1—2,42 (s + m, 5H), 2,5 (t, 1H), 3,7—3,9 (s + m, 3,5H), 4,47—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,73 (d, 1H), 6,9—7,02 (m, 2H), 7,1—7,45 (m, 5H).

- ao) trans-N-Benzyl-N-heptanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Heptansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,85 (t, 3H), 1,15–2,02 (m, 16H), 2,1–2,42 (s + m, 5H), 2,5 (t, 1H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5 H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5 H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,02 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H). 5
- ap) trans-N-Benzyl-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 1,05 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,35–2,0 (m, 9H), 2,1–2,48 (s + m, 5H), 3,7–3,98 (s + m, 3,5H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,72 (d, 1H), 6,9–7,02 (m, 2H), 7,12–7,43 (m, 5H). 10
- aq) trans-N-Benzyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 5-Methyl-4-hexensäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 1,35–2,0 (m, 14H), 2,1–2,63 (s + m, 8H), 3,65–3,95 (s + m, 3,5H), 4,45–4,75 (2s + m, 2,5H) 5,0–5,32 (2m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,88–7,0 (m, 2H), 7,1–7,45 (m, 5H). 15
- ar) trans-N-Benzyl-N-(4-pentenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 4-Pentensäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 1,35–2,0 (2m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,7 (m, 5H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H), 4,85–5,22 (m, 2H), 5,65–6,1 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H). 20
- as) trans-N-Benzyl-N-(4-hexenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 4-Hexensäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 1,35–2,0 (m, 11H), 2,2 (s, 3H), 2,22–2,65 (m, 5H), 3,72–3,98 (s + m, 3,5H), 4,5–4,78 (2s + m, 2,5H), 5,3–5,65 (2m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H). 25
- at) trans-N-Benzyl-N-(trans-9-octadecenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und trans-9-Octadecensäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,1–2,08 (m, 32H), 2,15–2,42 (s + m, 7H), 2,5 (t, 1H), 3,75–3,9 (s + m, 3,5H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H) 5,3–5,45 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H). 30
- au) trans-N-Benzyl-N-phenylacetyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Phenyllessigsäurechlorid.
Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 136–138°C. 40
- av) trans-N-Benzyl-N-(3-phenylpropionyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 3-Phenylpropionsäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 1,3–1,98 (m, 9H), 2,2 (s, 3H), 2,22–3,2 (m, 4H), 3,65–3,82 (s + m, 3,5 H), 4,35–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H), 6,85–7,0 (m, 2H), 7,05–7,4 (m, 10H). 45
- aw) trans-N-Benzyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 4-Phenyl-3-butensäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 1,35–2,0 (2m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,35–3,65 (m, 1H), 3,7–4,0 (s + m, 3,5 H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5 H), 6,3–6,6 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H), 7,1–7,5 (m, 10H). 50
- ax) trans-N-Benzyl-N-octadecanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Octadecansäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,15–2,0 (m, 37H), 2,15–2,42 (s + m, 6H), 2,5 (t, 1H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5H), 4,48–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H). 55
- ay) trans-N-Benzoyl-N-benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Benzoylchlorid. Weiße Kristalle.
Schmelzpunkt: 131–133°C. 60
- az) trans-N-Benzyl-N-(4-phenylbutyryl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 4-Phenylbuttersäurechlorid.
Farbloses Öl.
NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
Signale bei ppm: 1,3–2,15 (m, 10H), 2,15–2,41 (s + m, 5H), 2,41–2,69 (m, 2H), 2,78 (t, 1H), 3,5–3,87 (s + m, 3,5H), 4,4–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H), 6,85–7,0 (m, 2H), 7,05–7,42 (m, 10H). 65
- ba) trans-N-Benzyl-N-(9.12.15-octadecatrienoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 9.12.15-Octadecatriensäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,0 (t, 3H), 1,12–2,6 (m, 28H), 2,7–2,95 (m, 4H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5H), 4,47–4,75 (2s + m, 2,5H), 5,2–5,5 (m, 6H), 6,75 (d, 1H), 6,88–7,0 (m, 2H), 7,1–7,42 (m, 5H).

bb) trans-N-Benzyl-N-(3-cyclohexylpropenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 3-Cyclohexylpropensäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,9–2,1 (m, 19H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,48 (m, 1H), 3,8–4,05 (s + m, 3,5H), 4,5–4,78 (m, 2,5H), 5,9–6,45 (2m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,8–7,02 (m, 3H), 7,15–7,45 (m, 5H).

bc) trans-N-Benzyl-N-octanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Octansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8–1,0 (m, 3H), 1,1–2,05 (m, 18H), 2,1–2,42 (s + m, 5H), 2,5 (t, 1H), 3,7–3,9 (s + m, 3,5H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H), 6,9–7,02 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H).

bd) trans-N-Benzyl-N-ethoxyacetyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Ethoxyessigsäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,25 (t, 3H), 1,4–2,0 (2m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,45 (m, 1H), 3,45–3,75 (m, 2H), 3,75–3,95 (s + m, 3,5H), 4,0–4,15 (m, 1H), 4,25–4,4 (m, 1H), 4,45–4,7 (m, 2,5H), 6,72 (d, 1H), 6,9–7,02 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H).

be) trans-N-Benzyl-N-(3-chlorbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 3-Chlorbenzoylchlorid.

Schmelzpunkt: 133–135°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,1–2,0 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 2,32 (t, 1H), 3,6–3,85 (s + m, 3,5H), 4,4–4,9 (m, 2,5H), 6,7 (d, 1H), 6,8–7,0 (m, 2H), 7,1–7,55 (m, 9H).

bf) trans-N-Benzyl-N-(2-methylbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Methylbenzoylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,05–1,35 (m, 1H), 1,5–2,0 (m, 5H), 2,15 und 2,2 (2s, 3H), 2,25–2,5 (2s + m, 4H), 3,4–3,6 und 4,4–4,65 (2m, 1H), 3,77 und 3,8 (2s, 3H), 4,38 (s, 0,8H), 4,8 (dd, 1,2H), 6,6–7,0 (m, 3H), 7,05–7,5 (m, 9H).

bg) trans-N-Benzyl-N-(2-furancarboxyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Furan-2-carbonsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 125°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,4–2,0 (2m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,37 (t, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,43 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 3H), 7,2–7,4 (m, 5H), 7,45 (s, 1H).

bh) trans-N-Benzyl-N-(5-chlor-2-fluorbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 5-Chlor-2-fluorbenzoylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,15–1,4 (m, 1H), 1,45–2,05 (m, 7H), 2,19 (2s, 3H), 2,25–2,5 (m, 1H), 2,45–2,7 (m, 0,5H), 3,8 (2s, 3H), 4,35–4,6 (s + m, 1,5H), 4,65–5,0 (m, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,8–7,0 (m, 2H), 7,05–7,5 (m, 8H).

bi) trans-N-Benzyl-N-(5-methyl-2-thiophencarboxyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 5-Methyl-2-thiophencarbonsäurechlorid.

Schmelzpunkt: 112°C.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35–1,82 (m, 4H), 1,91 (d, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,39 (t, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,4 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,9–7,0 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,2–7,4 (m, 5H).

bj) trans-N-Benzyl-N-formyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Ameisensäure-essigsäureanhydrid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35–2,0 (m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25–2,5 (m, 1H), 3,3–3,5 und 4,1–4,3 (2m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,4 und 4,6 (2s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,88–7,0 (m, 2H), 7,2–7,45 (m, 5H), 8,3 und 8,43 (2s, 1H).

bk) trans-N-Benzyl-N-(3,4-dimethylbenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 3,4-Dimethylbenzoylchlorid.

Weiß Kristalle.

Schmelzpunkt: 58–60°C.

bl) trans-N-Benzyl-N-(2,4-dimethoxybenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2,4-Dimethoxybenzoylchlorid.

Weiß Kristalle.

Schmelzpunkt: 69—71°C.

bm) trans-N-Benzyl-N-(4-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 4-Methoxybenzoylchlorid.
Weiße Kristalle.

Schmelzpunkt: 129—131°C.

bn) trans-N-Benzyl-N-(4-pyridincarbonyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 4-Pyridincarbonsäurechlorid.
Weiße Kristalle.

Schmelzpunkt: 170—172°C.

bo) trans-N-Benzyl-N-(eicosanoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Eicosansäurechlorid.
Weiße Kristalle.

Schmelzpunkt: 61—63°C.

bp) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35—2,02 (2m, 8H), 2,1—2,5 (2s + m, 4H), 3,6—3,85 (s + m, 3,5H), 4,5—4,78 (2s + m, 2,5H), 6,82 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

bq) trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Propionsäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,12 und 1,28 (2t, 3H), 1,36—2,02 (2m, 8H), 2,15—2,65 (m, 3H), 3,65—3,95 (s + m, 3,5 H), 4,45—4,76 (2s + m, 2,5H), 6,82 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

br) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,05 (m, 3H), 1,1—2,1 (m, 14H), 2,15—2,6 (t + m, 3H), 3,75—3,95 (m, 0,5H), 4,45—4,75 (2s + m, 2,5H), 7,05—7,42 (m, 6H), 7,5 (d, 1H), 8,35—8,5 (m, 2H).

bs) trans-N-Benzoyl-N-benzyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3-pyridyl)-cyclohexylamin und Benzoylchlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,15—1,6 (m, 1H), 1,6—2,2 (m, 7H), 2,43 (m, 1H), 3,6—4,05 (m, 0,5H), 4,3—5,0 (m, 2,5H), 7,05—7,6 (m, 12H), 8,3—8,55 (m, 2H).

bt) trans-N-Benzyl-N-isobutyryl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Isobuttersäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,1 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 1,35—2,0 (2m, 8H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,5 (m, 1H), 2,55—2,75 und 2,9—3,15 (2m, 1H), 3,75—4,0 (s + m, 3,5H), 4,45—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H).

bu) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(2,4,5-trimethylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)
aus N-Benzyl-4-(2,4,5-trimethylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD):

Signale bei ppm: 0,7—1,9 (m, 19H), 2,1—2,35 (m, 9H), 2,55 (m, 1H), 3,85 (m, 0,5H), 4,6 (m, 2,5H), 6,85—7,4 (m, 7H).

bv) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—2,6 (m, 20H), 3,75—3,9 (m, 2,5H), 4,5—4,65 (m, 2,5H), 6,4 (s, 2H), 7,15—7,4 (m, 5H).

bw) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3-fluor-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,33—2,0 (2m, 8H), 2,07 und 2,3 (2s, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,75 (m, 0,4H), 3,87 (s, 3H), 4,55 und 4,64 (2s, 2H), 4,6 (m, 0,6H), 6,77—6,97 (m, 3H), 7,13—7,53 (m, 5H).

bx) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-4-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Acetylchlorid.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35—2,0 (2m, 8H), 2,07 und 2,28 (2s, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,74 (m, 0,4H), 3,86 (s, 3H), 4,53 und 4,62 (2s, 2H), 4,6 (m, 0,6H), 6,83 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,12—7,43 (m, 6H).

by) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-4-(3-chlor-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Hexansäurechlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,77—1,03 (m, 3H), 1,1—2,0 (m, 14H), 2,1—2,57 (2t + m, 3H), 3,80 (m, 0,4H), 3,87 (s, 3H), 4,54 und 4,62 (2s, 2H), 4,6 (m, 0,6H), 6,83 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 7,08—7,43 (m, 6H).

Beispiel 2

trans-N-Benzyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-tert.-butylcyclohexylamin

3,0 g (23 mMol) 5-Methyl-4-hexencarbonsäure werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 4,3 g (26 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol eine Stunde bei 60°C gerührt, das Lösungsmittel verdampft, der Rückstand in 50 ml Xylol aufgenommen und nach Zugabe von 6,5 g (26 mMol) trans-N-Benzyl-4-tert.-butylcyclohexylamin vier Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft, der Rückstand in Eiswasser aufgenommen, mit Methylenchlorid extrahiert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Petrolether/Essigsäureethylester = 6 : 1, v:v) gereinigt. Man erhält 5,2 g (63% der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,8—2,6 (s + m, 28H), 3,65 (m, 0,5H), 4,5 (2s + m, 2,5H), 5,05 (m, 0,5H), 5,2 (m, 0,5H), 7,1—7,4 (m, 5H).

Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

cis-N-Benzyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-tert.-butyl-cyclohexylamin

aus cis-N-Benzyl-4-tert.-butyl-cyclohexylamin, N,N'-Carbonyldiimidazol und 5-Methyl-4-hexencarbonsäure.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl_3):

Signale bei ppm: 0,8—2,5 (s + m, 28H), 3,85 (m, 0,5H), 4,6 (s + m, 2,5H), 5,1 (m, 1H), 7,1—7,4 (m, 5H).

Beispiel 3

trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

1,3 g (3,18 mMol) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 0,72 g Natrium-thioethanolat werden in 15 ml Dimethylformamid 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird auf Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand wird aus wenig Ether-Petrolether kristallisiert. Man erhält 1,1 g (85,5% der Theorie) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin vom Schmelzpunkt: 124—126°C.

Auf dieselbe Weise wurde erhalten:

a) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Natrium-thioethanolat.

Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 134—135°C.

Beispiel 4

N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

2,4 g N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin in 48 ml Methylenchlorid werden bei -5°C mit 3,3 g Bortribromid versetzt und ohne Kühlung 30 Minuten gerührt. Anschließend wird in Eis eingerührt und nach Zugabe von Natriumbicarbonat und 10 ml Ethanol 30 Minuten gerührt, das Methylenchlorid verdampft und mit Essigsäureethylester extrahiert. Der Extrakt wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 2, v:v). Man erhält 1,83 g (91,8% der Theorie) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 134—135°C, identisch mit dem unter Beispiel 3a) erhaltenen Produkt.

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

a) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-ethyl-4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-ethyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

Rf-Wert: 0,27 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1, v:v).

b) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)cyclohexylamin und Bortribromid.

Rf-Wert: 0,39 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).

c) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.

- Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).
 d) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin
 aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,31 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).
 e) trans-N-Benzyl-N-formyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin 5
 aus trans-N-Benzyl-N-formyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,55 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1, v:v).
 f) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
 aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,29 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1, v:v). 10
 g) trans-N-Benzyl-N-valeroyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
 aus trans-N-Benzyl-N-valeroyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,6 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1, v:v).
 h) trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
 aus trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid. 15
 Rf-Wert: 0,4 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).
 i) trans-N-Benzyl-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
 aus trans-N-Benzyl-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,47 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v). 20
 j) trans-N-Benzyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin
 aus trans-N-Benzyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,47 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).
 k) trans-N-Benzyl-N-octadecanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin 25
 aus trans-N-Benzyl-N-octadecanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,3 (Kieselgel, petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1, v:v).
 l) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin
 aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,26 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1, v:v). 30
 m) trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin
 aus trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin und Bortribromid.
 Rf-Wert: 0,5 (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1, v:v).

Beispiel 5 35

trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin

330 mg (0,84 mMol) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 463 mg (3,35 mMol) wasserfreies Kaliumcarbonat werden in 9 ml Dimethylformamid 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 289 mg (1,68 mMol) 2-Diethylamino-ethylchlorid zugegeben, über Nacht gerührt, in Wasser gegossen und zweimal mit je 25 ml Ether extrahiert. Die Etherphasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1, v:v) gereinigt. Man erhält 332 mg (78% der Theorie) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin als farbloses Öl. 45

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):
 Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,2—2,0 (m, 13H), 2,15—2,4 (s + m, 6H), 2,5 (t, 1H), 2,55—2,7 (q, 4H), 2,8—2,95 (t, 2H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,5—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,7—7,4 (m, 8H).

Durch Behandeln einer Aceton-Lösung mit etherischer Salzsäure wurde das Hydrochlorid als farbloser, hygroskopischer Schaum erhalten. 50

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,15—2,0 (m, 20H), 2,1—2,4 (s + m, 6H), 2,5 (t, 1H), 3,15—3,5 (m, 6,5H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,4—4,7 (m, 4H), 6,7—7,4 (m, 8H).

Das IR-Spektrum in Methylenchlorid zeigt eine ausgeprägte Salzbande bei 2300 cm⁻¹, die im Spektrum der freien Base nicht vorhanden ist. 55

Auf dieselbe Weise wurden dargestellt:

- a) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
 aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Dimethylamino-ethylchlorid. 60

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2—2,0 (m, 14H), 2,15—2,55 (2s + m, 12H), 2,75 (t, 2H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,05 (t, 2H), 4,5—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,7—7,4 (m, 8H).

- b) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-morpholino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin 65
 aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Morpholino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2—2,0 (m, 14H), 2,1—2,4 (s + m, 5H), 2,45 (t, 1H), 2,55 (t, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,7 (t, 4H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,0—4,2 (2t, 2H), 4,5—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,7—7,4 (m, 8H).

c) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-n-butoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und n-Butylbromid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 6H), 1,2—2,0 (m, 18H), 2,15—2,55 (m, 3H), 3,7—4,0 (t + m, 2,5H), 4,5—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,7—7,4 (m, 9H).

d) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und 3-Diethylamino-propylchlorid.

Farbloses Harz.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,1 (t + m, 9H), 1,3—2,0 (m, 16H), 2,2—2,65 (m, 9H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 3,9—4,0 (t, 2H), 4,5—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,75—7,4 (m, 9H).

e) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-methoxy-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und 2-Methoxy-ethyl-bromid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,3—2,0 (m, 14H), 2,1—2,55 (m, 3H), 3,4 (2s, 3H), 3,6—3,8 (2t + m, 2,5H), 4,05—4,3 (2t, 2H), 4,5—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,8—7,4 (m, 9H).

f) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2,2-dimethoxy-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Bromacetaldehyd-dimethylacetal:

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2—2,0 (m, 14H), 2,1—2,55 + 2,9—3,0 (2m, 3H), 3,45 (2s, 6H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 3,9—4,0 (d, 2H), 4,5—4,75 (2s + t + m, 3,5H), 6,7—7,4 (m, 9H).

g) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-benzyloxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Benzylbromid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2—2,0 (m, 14H), 2,1—2,55 und 2,9—3,0 (2m, 3H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,5—4,7 (2s + m, 2,5H), 5,05 (s, 3H), 6,7—7,5 (m, 14H).

h) 4-(4-Allyloxyphenyl)-N-benzyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Allylbromid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,3—2,0 (m, 14H), 2,15—2,6 und 2,9—3,05 (2m, 3H), 3,75—3,9 (m, 0,5H), 4,45—4,65 (m, 4,5H), 5,2—5,45 (m, 2H), 5,95—6,15 (m, 1H), 6,7—7,4 (m, 9H).

i) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-isopropoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Isopropylbromid.

Farbloses Harz.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,1—2,0 (d + m, 20 H), 2,1—2,5 + 2,9—3,0 (2m, 3H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,35—4,7 (m, 3,5H), 6,7—7,4 (m, 9H).

j) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-propargyloxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

aus N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und Propargylbromid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2—2,0 (m, 14H), 2,1—2,5 und 2,9—3,05 (2m, 4H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,5—4,7 (m, 4,5H), 6,7—7,4 (m, 9H).

k) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-ethylphenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-ethyl-4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethyl-chlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,0 (m, 3H), 1,0—2,0 (t + m, 24H), 2,2—2,45 (m, 2H), 2,45—2,75 (q + m, 6H), 2,9 (t, 2H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,5—4,75 (d + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H), 6,9—7,0 (m, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

l) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-propylphenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethyl-chlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,75—1,0 (m, 3H), 1,0—1,15 (t, 6H), 1,15—1,35 (m, 4H), 1,35—2,05 (m, 15H), 2,15—2,45 (m, 2H), 2,45—2,75 (q + m, 7H), 2,9 (t, 2H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,5—4,8 (d + m, 2,5H), 6,75 (d, 1H), 6,9—7,0 (m,

2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

m) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[3-tert.-butyl-4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD):

Signale bei ppm: 0,8—0,95 (m, 3H), 1,1 (t, 6H), 1,4—2,05 (s + m, 23H), 2,25 (t, 1H), 2,3—2,5 (m, 1H), 2,55 (t, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,95 (t, 2H), 3,75—3,95 (m, 0,5H), 4,05 (t, 2H), 4,5—4,7 (d + m, 2,5H), 6,8 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,15—7,45 (m, 5H).

n) trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-2-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-hydroxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,8—1,0 (m, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,15—1,95 (m, 14H), 2,18—2,3 (m, 4H), 2,4—2,7 (q + m, 6H), 2,85 (t, 2H), 3,75—3,95 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,5—4,75 (d + m, 2,5H), 6,65—6,75 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,15—7,45 (m, 5H).

o) trans-N-Benzyl-N-formyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-N-formyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,08 (t, 6H), 1,35—2,0 (m, 8H), 2,02 (s, 3H), 2,24—2,5 (m, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,25—3,48 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,43 und 4,6 (2s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,85—6,98 (m, 2H), 7,2—7,45 (m, 5H), 8,3 und 8,45 (2s, 1H).

p) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,1 (t, 6H), 1,35—2,0 (2m, 8H), 2,05—2,45 (3s + m, 7H), 2,68 (q, 4H), 2,92 (t, 2H), 3,6—3,85 (m, 0,5H), 4,05 (t, 2H), 4,5—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,74 (d, 1H), 6,85—7,0 (m, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

q) trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,12 und 1,28 (2t, 3H), 1,35—2,0 (2m, 8H), 2,15—2,45 (s + m, 6H), 2,62 (q, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,45—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,8 (d, 1H), 6,85—7,0 (m, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

r) trans-N-Benzyl-N-valeroyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-N-valeroyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (t, 3H), 1,05 (t, 6H), 1,2—2,0 (m, 12H), 2,06—2,42 (s + m, 5H), 2,42—2,75 (q + m, 5H), 2,9 (t, 2H), 3,65—3,9 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,42—4,7 (2s + m, 2,5H), 6,73 (d, 1H), 6,85—7,0 (m, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

s) trans-N-Benzyl-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-N-(3,3-dimethyl-butyryl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,9—1,2 (m, 15H), 1,35—2,0 (2m, 8H), 2,15—2,45 (s + m, 6H), 2,62 (q, 4H), 2,88 (t, 2H), 3,75—3,95 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,5—4,8 (2s + m, 2,5H), 6,72 (d, 1H), 6,85—7,0 (m, 2H), 7,1—7,45 (m, 5H).

t) trans-N-Benzyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,35—2,0 (m, 14H), 2,2—2,58 (s + m, 8H), 2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,72—3,95 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,45—4,73 (2s + m, 2,5H), 5,0—5,32 (2m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,85—7,0 (m, 2H), 7,15—7,45 (m, 5H).

u) trans-N-Benzyl-N-octadecanoyl-4-[4-(2-diethylaminoethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Benzyl-N-octadecanoyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,06 (t, 6H), 1,15—2,0 (m, 37H), 2,2—2,42 (s + m, 6H), 2,5 (t, 1H), 2,65 (q, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,7—3,9 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,5—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,72 (d, 1H), 6,88—7,0 (m, 2H), 7,15—7,42 (m, 5H).

v) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Dimethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35–2,0 (2m, 8H), 2,05–2,45 (4s + m, 13H), 2,75 (t, 2H), 3,65–3,9 (m, 0,5H), 4,05 (t, 2H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,72 (d, 1H), 6,85–6,98 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H).

w) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-pyrrolidino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Pyrrolidino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35–2,0 (2m, 12H), 2,05–2,45 (3s + m, 7H), 2,5–2,75 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 3,6–3,85 (m, 0,5H), 4,05 (t, 2H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,7 (d, 1H), 6,85–7,0 (m, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H).

x) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-morpholino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-hydroxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und 2-Morpholino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35–2,0 (2m, 8H), 2,05–2,45 (3s + m, 7H), 2,45–2,7 (m, 4H), 2,8 (t, 2H), 3,6–3,85 (m, 4,5H), 4,08 (t, 2H), 4,45–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,7 (d, 1H), 6,85–7,0 (m, 2H), 7,1–7,45 (m, 5H).

y) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,35–2,0 (2m, 8H), 2,05 und 2,4 (2s, 3H), 2,2–2,5 (m, 1H), 2,62 (q, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,65–3,85 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,8 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H).

z) trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Benzyl-N-propionyl-4-(4-hydroxyphenyl)-cyclohexylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,05 (t, 6H), 1,12 und 1,28 (2t, 3H), 1,35–2,0 (2m, 8H), 2,15–2,45 (m, 3H), 2,62 (q, 4H), 2,85 (t, 2H), 3,7–3,9 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,5–4,75 (2s + m, 2,5H), 6,8 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,15–7,45 (m, 5H).

Beispiel 6

N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-formylmethoxy-phenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

470 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(2,2-dimethoxy-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin, 4,8 g Essigsäure und 1,6 g konzentrierte Salzsäure werden 1 Stunde auf 50°C erwärmt. Anschließend wird unter Toluolzusatz, später unter Zugabe von Aceton eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Methylenchlorid/Methanol = 65 : 1, v:v). Man erhält 281 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-formylmethoxy-phenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) als farbloses Harz vom Rf-Wert 0.19 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 65 : 1).

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,1–2,0 (m, 17H), 2,15–2,55 (m, 3H), 2,8–3,2 (m, 4H), 3,7–3,9 (m, 0,5H), 4,1 (t, 2H), 4,5–4,7 (2s + m, 2,5H), 6,7–7,4 (m, 9H).

Beispiel 7

N-Benzyl-4-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

236 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-formylmethoxy-phenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) in 2,5 ml Methanol werden mit 2,02 g einer 25%-igen Lösung von Ethylamin in Ethanol, 1,87 ml 2N-ethanolischer Salzsäure und mit 106 mg Natriumcyanborhydrid versetzt und die entstandene Suspension 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen wird mit Ether digeriert und 2,0 ml 15%-iger Natronlauge zugefügt. Nach Abtrennen des Ethers wird die wäßrige Phase mehrmals mit Ether extrahiert, die Extrakte vereinigt, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol = 15 : 1, später 9 : 1, v:v) erhält man 105 mg N-Benzyl-4-[4-(2-ethylamino-ethoxy)-phenyl]-N-hexanoyl-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) als farbloses Harz.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃ + CD₃OD):

Signale bei ppm: 0,9 (m, 3H), 1,1–2,0 (m, 17H), 2,2–2,5 (m, 3H), 2,7–3,2 (m, 4H), 3,75–3,9 (m, 0,5H), 4,1 (t, 2H), 4,5–4,7 (2s + m, 2,5H), 6,7–7,4 (m, 9H).

Auf dieselbe Weise wurden erhalten:

a) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-methylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin

aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-formylmethoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Methylamin.

Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 1,35—2,0 (2m, 8H), 2,05—2,6 (4s + m, 10H), 2,95 (t, 2H), 3,6—3,85 (m, 0,5H), 4,0—4,2 (m, 2H), 4,45—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,7 (d, 1H), 6,85—7,0 (m, 2H), 7,1—7,45 (m, 5H).

b) trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-butylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
aus trans-N-Acetyl-N-benzyl-4-(4-formylmethoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin und Butylamin.
Farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,9 (t, 3H), 1,15—2,0 (m, 13H), 2,05—2,45 (3s + m, 7H), 2,65 (t, 1H), 3,0 (t, 2H), 3,6—3,85 (m, 0,5H), 4,0 (t, 2H), 4,45—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,7 (d, 1H), 6,85—7,0 (m, 2H), 7,1—7,45 (m, 5H).

Beispiel 8

N-Benzyl-N-thiohexanoyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch)

133 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohexylamin und 89 mg Phosphorpentasulfid werden in 1 ml Tetrahydrofuran 30 Minuten im Ultraschallbad gehalten, nochmals 1 ml Tetrahydrofuran und 127 mg Phosphorpentasulfid zugegeben und weitere 25 Minuten im Ultraschallbad gehalten. Die Temperatur wird durch Kühlen bei 30° C gehalten. Die klare Lösung wird abpipettiert, der farblose Feststoff dreimal mit Methylchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte verdampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 2, v:v) gereinigt. Man erhält 80 mg (58% der Theorie) N-Benzyl-N-thiohexanoyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) als farblose, wachsartige Substanz.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,35—2,1 (m, 14H), 2,2—2,5 (m, 1H), 2,65—3,1 (m, 2H), 3,85 (s, 6h), 4,1—4,3 (m, 0,3H), 4,8—5,4 (2s, 2H), 5,7—5,9 (m, 0,7H), 6,7—7,4 (m, 8H).

Beispiel 9

N¹-Benzyl-N¹-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexyl-N²-phenylhexanamidin (cis-trans-Gemisch)

246 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin, 107 mg Phosphoroxychlorid und 0,8 ml Toluol werden bei Raumtemperatur 4,75 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 76 mg Anilin wird die farblose Suspension vier Tage bei Raumtemperatur gerührt, in Ether aufgenommen, zuerst mit Eiswasser und dann mit 15%iger Natronlauge versetzt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Essigsäureethylester/Petrolether = 1 : 7, v:v) gereinigt. Man erhält 87 mg N¹-Benzyl-N¹-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexyl-N²-phenylhexanamidin (cis-trans-Gemisch) als farbloses Harz vom Rf-Wert 0,8 (Kieselgel, Toluol/Ethanol/konz. Ammoniak = 75 : 25 : 2, v:v:v).

Beispiel 10

N¹-Benzyl-N¹-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexyl-N²-p-toluolsulfonyl-hexanamidin (cis-trans-Gemisch)

408 mg (1 mMol) N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin (cis-trans-Gemisch) und 197 mg (1 mMol) p-Toluolsulfonylisocyanat werden in 5 ml Toluol 22 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei nach vierzehn Stunden nochmal p-Toluolsulfonylisocyanat zugegeben wird. Nach Zugabe von Eis wird mit Ether verdünnt und die Etherphase mit 2 N-Natronlauge, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Verdampfen des Ethers wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Essigester/Petrolether = 1 : 3, v:v) gereinigt. Man erhält 527 mg (94% der Theorie) N-Benzyl-N¹-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexyl-N²-p-toluolsulfonyl-hexanamidin (cis-trans-Gemisch) als farbloses Öl.

NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃):

Signale bei ppm: 0,85 (m, 3H), 1,2—2,05 (m, 14H), 2,2 (s, 3H), 2,25—2,45 (2s + m, 4H), 2,8—3,15 (m, 2H), 3,75—3,9 (s + m, 3,5H), 4,55—4,75 (2s + m, 2,5H), 6,7—7,9 (m, 12H).

Im folgenden wird die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen anhand einiger Beispiele beschrieben:

Beispiel I

Tabletten mit 5 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	220,0 mg

Herstellungsverfahren

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.
 5 Tablettengewicht: 220 mg
 Stempel: 9 mm.

10 Beispiel II

Dragées mit 5 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.
 15 Dragéegewicht: 300 mg.

20 Beispiel III

Suppositorien mit 5 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

Zusammensetzung

25	1 Zäpfchen enthält:	
	Wirkstoff	5,0 mg
	Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45®)	<u>1695,0 mg</u>
30		1700,0 mg

Herstellungsverfahren

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse suspendiert. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus.
 35 Zäpfchengewicht 1,7 g.

Beispiel IV

Kapseln mit 5 mg N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-tert.-butylphenyl)-cyclohexylamin

40 Zusammensetzung

	1 Kapsel enthält:	
	Wirksubstanz	5,0 mg
45	Lactose	82,0 mg
	Stärke	82,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		170,0 mg

50 Herstellungsverfahren

Die Pulvermischung wird intensiv gemischt und auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.
 55

60

65

Beispiel V

Tabletten mit 5 mg N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-diethylaminoethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
thoxyphenyl]-cyclohexylamin

5

Zusammensetzung

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>220,0 mg</u>

10

Herstellungsverfahren

15

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

20

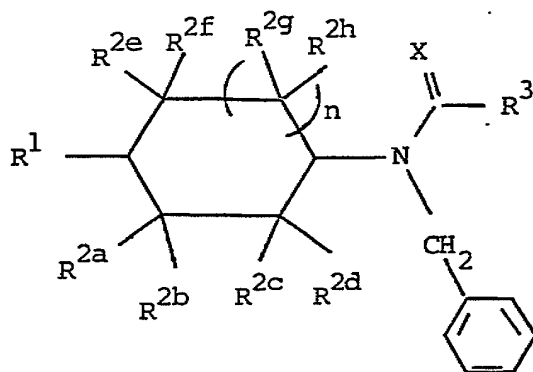
Tablettengewicht: 220 mg

Stempel: 9 mm.

Patentansprüche

25

1. N-Benzyl-cycloalkylamine der allgemeinen Formel I



30

(I)

35

40

in der

X, R¹, R^{2a} bis R^{2h}, R³ und n die folgenden Bedeutungen innehaben:

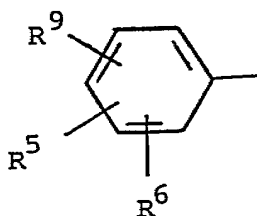
45

n die Zahlen 0 oder 1;

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe der allgemeinen Formel =NR⁴;

R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Benzylgruppe, eine Gruppe der allgemeinen Formel II

50



(II),

55

60

die Naphthylgruppe, oder den Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidinylrest, die gegebenenfalls durch Alkyl- und/oder Alkoxyreste mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder die Pyridylgruppe, R^{2a} bis R^{2h}, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, oder die Allylgruppe,

R³ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 19 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten kann und gegebenenfalls die Kohlenstoffkette der Alkylgruppe durch ein Sauerstoffatom unterbrochen sein kann, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffato-

65

men im Alkyl- bzw. Alkenylteil, die Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, sowie die Cyclohexylgruppe, eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- oder 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil, oder die Pyridylgruppe,

R⁴ die Phenylgruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe,

R⁵, R⁶ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe, ein Halogenatom, wie z. B. das Fluor- oder Chloratom, die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, wobei der Alkylrest seinerseits durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel NR⁷R⁸, durch eine C₁—C₃-Alkoxygruppe, durch eine Formylgruppe oder eine aliphatische Acetalgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R⁷ und R⁸, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ferner können R und

R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom und, gegebenenfalls, einem weiteren Sauerstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder Pyrrolidinogruppe bilden,

ihre Isomere und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, falls die Verbindungen basische Reste besitzen, mit anorganischen oder organischen Säuren.

2. N-Benzyl-cycloalkylamine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch I,

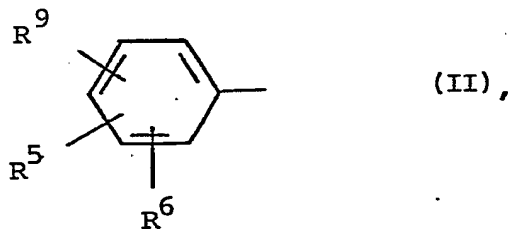
in der

X, R¹, R^{2a} bis R^{2h}, R³ und n die folgenden Bedeutungen besitzen:

n die Zahl 1;

X ein Sauerstoffatom;

R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Benzylgruppe, eine Gruppe der allgemeinen Formel II



die Naphthylgruppe, oder den Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidinylrest, die gegebenenfalls durch Alkyl- und/oder Alkoxyreste mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder die Pyridylgruppe,

R^{2a} bis R^{2h} Wasserstoffatome;

R³ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 19 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten kann und gegebenenfalls die Kohlenstoffkette der Alkylgruppe durch ein Sauerstoffatom unterbrochen sein kann, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Alkenylteil, die Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, sowie die Cyclohexylgruppe, eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- oder 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil, oder die Pyridylgruppe,

R⁵, R⁶ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe, ein Halogenatom, wie z. B. das Fluor- oder Chloratom, die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, wobei der Alkylrest seinerseits durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel NR⁷R⁸, durch eine C₁—C₃-Alkoxygruppe, durch eine Formylgruppe oder eine aliphatische Acetalgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R⁷ und R⁸, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ferner können R⁷ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom und, gegebenenfalls, einem weiteren Sauerstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder Pyrrolidinogruppe bilden,

ihre Isomere und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze, bei Vorliegen von basischen Resten, mit anorganischen oder organischen Säuren.

3. Als N-Benzyl-cycloalkylamine

N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-tert.-butylphenyl)-cyclohexylamin

N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-cyclohexylamin

N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)-cyclohexylamin

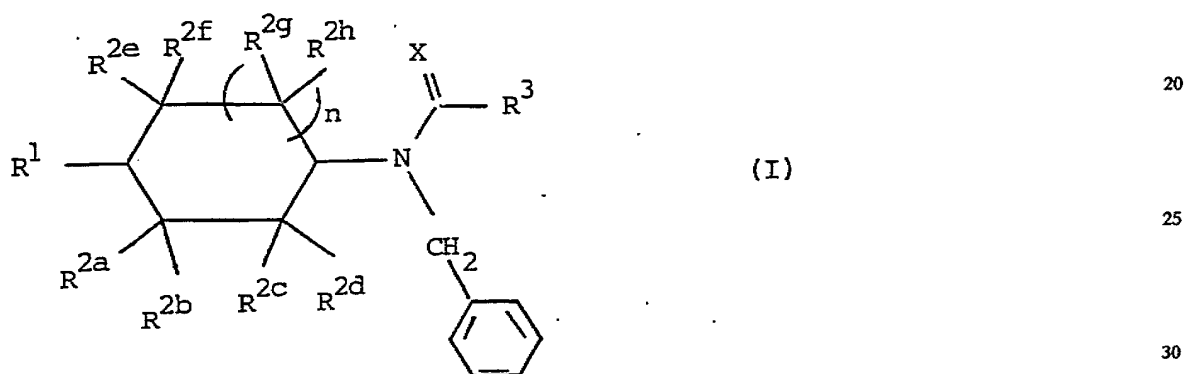
N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-propylphenyl)-cyclohexylamin

N-Benzyl-4-(tert.-butyl)-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-cyclohexylamin

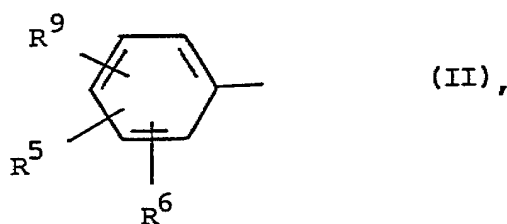
N-Benzyl-N-hexanoyl-4-phenyl-cyclohexylamin

N-Benzyl-N-hexanoyl-4-[4-(3-diethylamino-propoxy)-phenyl]-cyclohexylamin

- N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-2-methylphenyl)-cyclohexylamin
 N-Benzyl-N-hexanoyl-4-(3-thienyl)-cyclohexylamin
 4-(4-Allyloxyphenyl)-N-benzyl-N-hexanoyl-cyclohexylamin
 N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
 N-Benzyl-N-propionyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
 N-Benzyl-N-isobutyryl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-3-methylphenyl]-cyclohexylamin
 N-Acetyl-N-benzyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
 N-Butyl-N-propionyl-4-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-cyclohexylamin
 ihre Isomere und/oder ihre physiologisch verträgliche Salze, bei Vorliegen von basischen Resten, mit anorganischen oder organischen Säuren.
 4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3 neben den üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen.
 5. Verwendung der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der Cholesterinbiosynthese bzw. zur Behandlung der Hyperlipidämie und der Arteriosklerose.
 6. Verfahren zur Herstellung von N-Benzyl-cycloalkylaminen der allgemeinen Formel I



in der
 X, R¹ bis R^{2h}, R³ und n die folgenden Bedeutungen besitzen:
 n die Zahlen 0 oder 1;
 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Iminogruppe der allgemeinen Formel =NR⁴;
 R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Benzylgruppe, eine Gruppe der allgemeinen Formel II

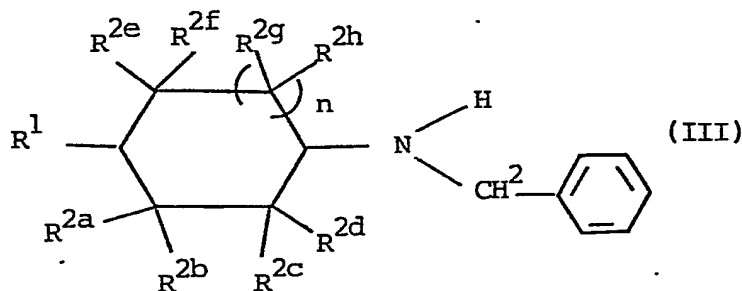


die Naphthylgruppe, oder den Furyl-, Thienyl- oder Pyrimidinylrest, die gegebenenfalls durch Alkyl- und/oder Alkoxyreste mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, oder die Pyridylgruppe, R^{2a} bis R^{2h}, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, oder die Allylgruppe,
 R³ ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 19 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2 bis 19 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten kann und gegebenenfalls die Kohlenstoffkette der Alkylgruppe durch ein Sauerstoffatom unterbrochen sein kann, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Alkenylteil, die Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, sowie die Cyclohexylgruppe, eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- oder 2 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkenylteil, oder die Pyridylgruppe,
 R⁴ die Phenylgruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe,
 R⁵, R⁶ und R⁹, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Hydroxygruppe, ein Halogenatom, wie z. B. das Fluor- oder Chloratom, die Benzyloxy-, Allyloxy- oder Propargyloxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, wobei der Alkylrest seinerseits durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel NR⁷R⁸, durch eine C₁—C₃-Alkoxygruppe, durch eine Formylgruppe oder eine aliphatische Acetalgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R⁷ und R⁸, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ferner können R⁷ und R⁸ zusammen mit dem Stickstoffatom und, gegebenenfalls, einem weiteren Sauerstoffatom die Piperidino-, Morpholino- oder Pyrrolidinogruppe bilden,

ihrer Isomeren und/oder, falls die Verbindungen basische Reste besitzen, ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet und die Reste R¹ bis R³ und n die vorstehend genannten Bedeutungen innehaben, ein Amin der allgemeinen Formel III



in der R¹, R^{2a} bis R^{2h} und n wie oben definiert sind, mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel IV

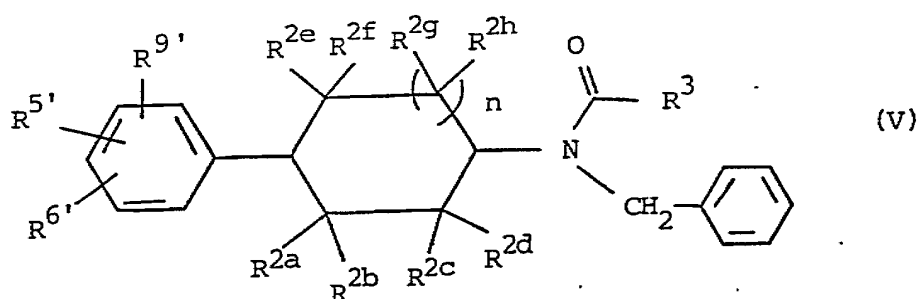


in der

R³ wie oben definiert ist und Y eine reaktive Gruppe, vorzugsweise ein Halogenatom oder die Imidazolidgruppe bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -50°C und der Rückflußtemperatur, gegebenenfalls in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet, n, R² und R³ wie oben definiert sind und R¹ eine Gruppe der allgemeinen Formel II darstellt, in der R⁵ eine Benzyloxy-, eine Allyloxy- oder Propargyloxy- oder eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die ihrerseits im Alkylteil durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel -NR⁷R⁸, durch eine C₁- bis C₃-Alkoxygruppe, oder durch eine Formylgruppe oder eine Acetalgruppe substituiert sein kann, darstellt und R⁶ und R⁹ jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, eine Verbindung der Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet und n, R^{2a} bis R^{2h} und R³ wie oben definiert sind und R¹ einen Monohydroxyphenylrest bedeutet, der gegebenenfalls eine oder zwei geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein oder zwei Halogenatome enthalten kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R¹⁰-Z, in der R¹⁰ die Benzyl-, Allyl- oder Propargylgruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel -NR⁷-R⁸, durch eine C₁- bis C₃-Alkoxygruppe, durch eine Formylgruppe oder eine Acetalgruppe substituiert sein kann und Z ein Chlor-, Brom- oder Jodatome oder eine Sulfonyloxygruppe, wie z. B. die p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt, in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0° und 100°C in Gegenwart einer Base umgesetzt wird, oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom darstellt, n, R^{2a} bis R^{2h} und R³ wie eingangs definiert sind und R¹ eine Gruppe der allgemeinen Formel II bedeutet, in der R⁵ einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil, bedeutet, wobei der Alkylteil des Alkoxyrestes durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist, in der R⁷ und R⁸ wie oben definiert sind, und R⁶ und R⁹ entweder ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel V



worin

R^{2a} bis R^{2h} , n , R^3 wie oben definiert sind und der Rest R^5' eine Formylalkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die Reste R^6' und R^9' , entweder ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R^7 und R^8 wie eingangs definiert sind, oder mit dessen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, in Gegenwart eines Reduktionsmittels oder von katalytisch aktiviertem Wasserstoff in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C umgesetzt wird, oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Schwefelatom bedeutet und n sowie R^1 bis R^3 wie oben definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n sowie R^1 bis R^3 wie oben definiert sind und X ein Sauerstoffatom darstellt, mit Schwefelreagenzien in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C umgesetzt wird, oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X die Gruppe $=NR^4$ darstellt, wobei R die Phenylgruppe ist und R^1 bis R^3 und n wie oben definiert sind, Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X ein Sauerstoffatom bedeutet und n sowie R^1 bis R^3 die obengenannten Bedeutungen innehaben, zunächst mit Säurechloriden oder mit Alkylierungsmitteln in entsprechende reaktionsfähige Derivate umgewandelt und anschließend diese mit Anilin in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen -40°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches umgesetzt werden, oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X die Gruppe $=NR^4$ bedeutet, in der R^4 die p-Toluolsulfonylgruppe darstellt, R^1 bis R^3 und n wie oben definiert sind, Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X ein Sauerstoffatom bedeutet und R^1 bis R^3 sowie n wie eingangs erwähnt definiert sind, mit p-Toluolsulfonylisocyanat in einem Lösungsmittel bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches umgesetzt werden, gewünschtenfalls die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Isomere aufgetrennt und/oder, gewünschtenfalls, die Verbindungen und Isomere der allgemeinen Formel I, falls sie basische Gruppen enthalten, in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt werden.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei Anwesenheit empfindlicher oder die Reaktionen störender Hydroxy-, primärer oder sekundärer Amino- oder Formylgruppen diese Gruppen vor der Umsetzung mit Schutzgruppen versehen werden, die nach der Umsetzung wieder entfernt werden.

8. Verfahren gemäß Anspruch 6a, dadurch gekennzeichnet, daß

a) die Umsetzung mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel IV, in der Y ein Halogenatom ist, in Gegenwart halogenwasserstoffbindender Mittel in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -50 und +50°C, und

b) die Umsetzungen mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel V, in der Y den Imidazolidrest darstellt, in einem hochsiedenden Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur durchgeführt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 6c, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel Natriumcyanborhydrid verwendet wird.

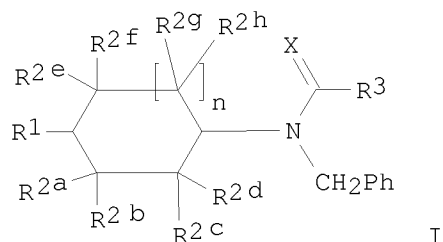
10. Verfahren gemäß Anspruch 6d, dadurch gekennzeichnet, daß als Schwefelreagenz Diphosphorpentasulfid oder Lawesson-Reagens verwendet wird.

- Leerseite -

Maier

Preparation of N-benzyl-N-acylcycloalkylamine-derivative cholesterol biosynthesis inhibitors. Maier, Roland; Woitun, Eberhard; Mueller, Peter; Hurnaus, Rudolf; Mark, Michael; Eisele, Bernhard; Budzinski, Ralph-Michael (Dr. Karl Thomae GmbH, Germany). Ger. Offen. DE 4438055 A1 19960502, 31 pp. (German). CODEN: GWXXBX. APPLICATION: DE 1994-4438055 19941025.

GI



AB The title compds. [I; R1 = (un)branched alkyl, PhCH₂, (un)substituted Ph, naphthyl, heterocyclyl, etc.; R2a-R2h = H, alkyl, allyl; R3 = H, (un)branched (un)substituted alkyl, (un)substituted alkenyl, etc.; X = O, S, (un)substituted NH; n = 0-1], useful as cholesterol biosynthesis inhibitors (no data) via the inhibition of HMG-CoA reductase (no data), useful for the treatment of hyperlipidemia (no data) and atherosclerosis (no data), are prepared and I-containing formulations presented. Thus, trans-N-benzyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)cyclohexylamine was amidated with hexanoyl chloride, producing trans-N-benzyl-N-hexanoyl-4-(4-methoxy-3-methylphenyl)cyclohexylamine in 96.3% theor. yield.

IT 178363-85-4P 178363-86-5P 178363-89-8P
178363-90-1P 178363-92-3P 178364-01-7P
178364-02-8P 178364-03-9P 178364-06-2P
178364-07-3P 178364-08-4P 178364-09-5P
178364-10-8P 178364-11-9P 178364-15-3P
178364-16-4P 178364-17-5P 178364-18-6P
178364-22-2P 178364-23-3P 178364-24-4P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

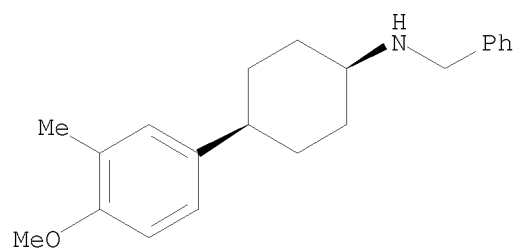
(preparation of N-benzyl-N-acylcycloalkylamine-derivative cholesterol biosynthesis inhibitors)

RN 178363-85-4 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxy-3-methylphenyl)cyclohexyl]-, cis- (9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

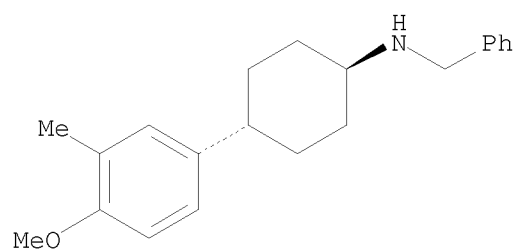
Maier



RN 178363-86-5 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxy-3-methylphenyl)cyclohexyl]-, trans- (9CI) (CA INDEX NAME)

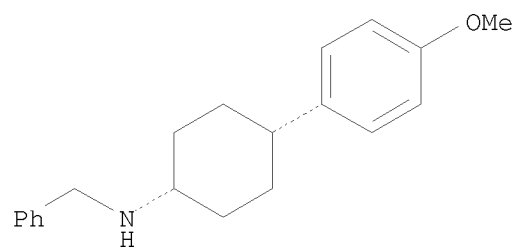
Relative stereochemistry.



RN 178363-89-8 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-, cis- (9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

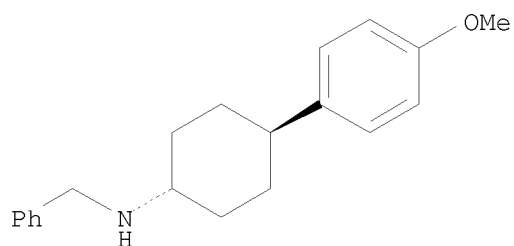


RN 178363-90-1 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-, trans- (9CI) (CA INDEX NAME)

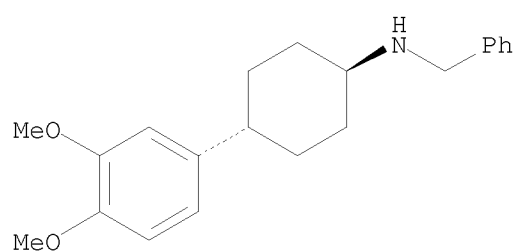
Relative stereochemistry.

Maier



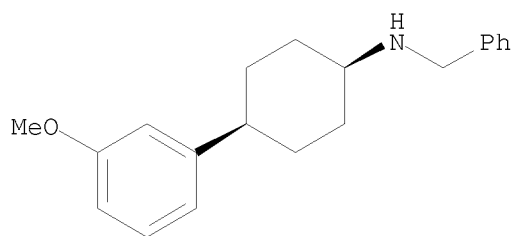
RN 178363-92-3 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]-, trans- (9CI)
(CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.



RN 178364-01-7 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]-, cis- (9CI) (CA
INDEX NAME)

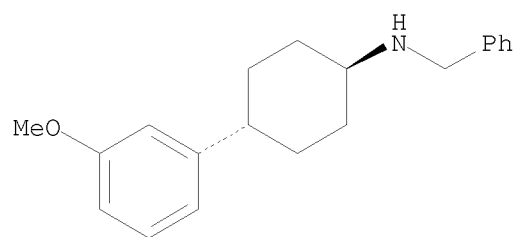
Relative stereochemistry.



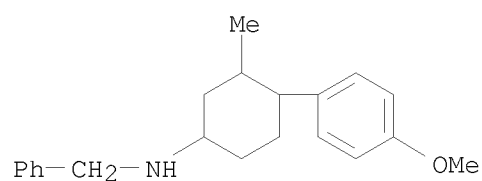
RN 178364-02-8 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]-, trans- (9CI) (CA
INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

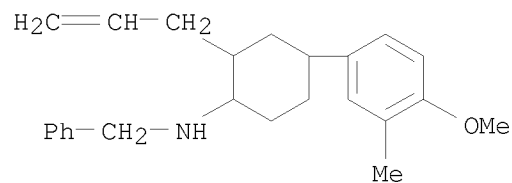
Maier



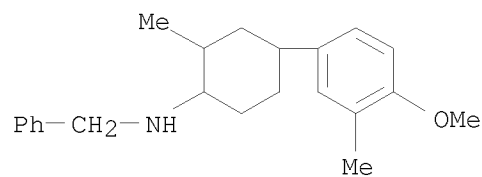
RN 178364-03-9 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxyphenyl)-3-methylcyclohexyl]- (CA INDEX NAME)



RN 178364-06-2 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-(2-propen-1-yl)cyclohexyl]- (CA INDEX NAME)



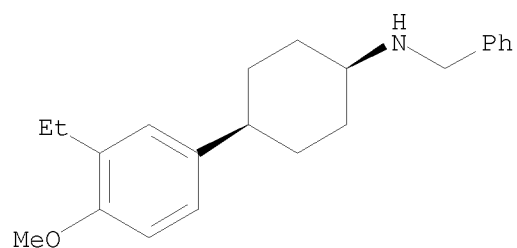
RN 178364-07-3 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxy-3-methylphenyl)-2-methylcyclohexyl]- (CA INDEX NAME)



RN 178364-08-4 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(3-ethyl-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-, cis- (9CI) (CA INDEX NAME)

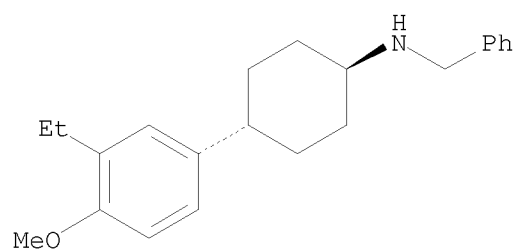
Relative stereochemistry.

Maier



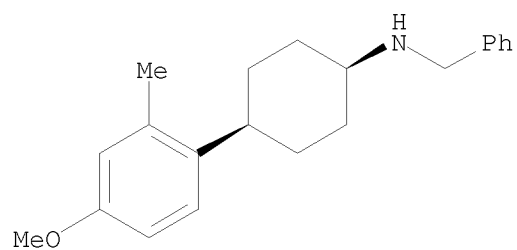
RN 178364-09-5 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(3-ethyl-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-, trans-
(9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.



RN 178364-10-8 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxy-2-methylphenyl)cyclohexyl]-, cis-
(9CI) (CA INDEX NAME)

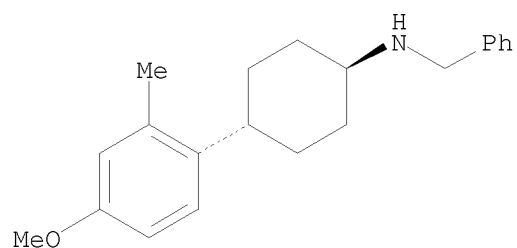
Relative stereochemistry.



RN 178364-11-9 CAPLUS
CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxy-2-methylphenyl)cyclohexyl]-, trans-
(9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

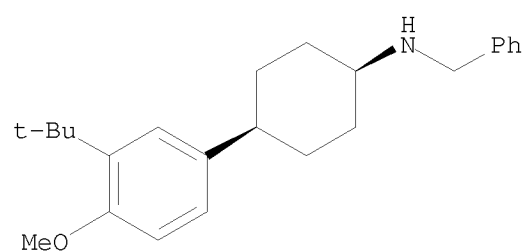
Maier



RN 178364-15-3 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-[3-(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexyl]-, cis- (9CI) (CA INDEX NAME)

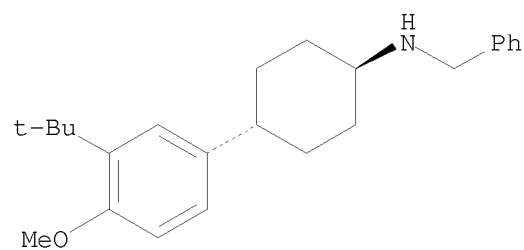
Relative stereochemistry.



RN 178364-16-4 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-[3-(1,1-dimethylethyl)-4-methoxyphenyl]cyclohexyl]-, trans- (9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

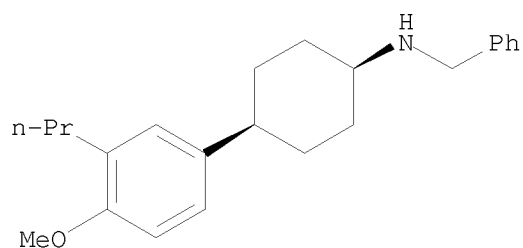


RN 178364-17-5 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxy-3-propylphenyl)cyclohexyl]-, cis- (9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

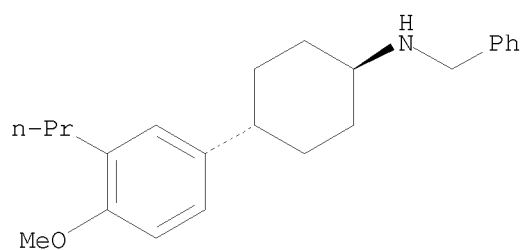
Maier



RN 178364-18-6 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(4-methoxy-3-propylphenyl)cyclohexyl]-, trans-
(9CI) (CA INDEX NAME)

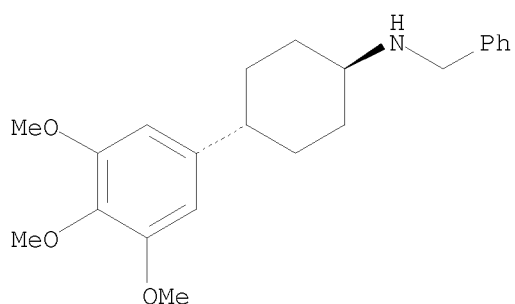
Relative stereochemistry.



RN 178364-22-2 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)cyclohexyl]-, trans-
(9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

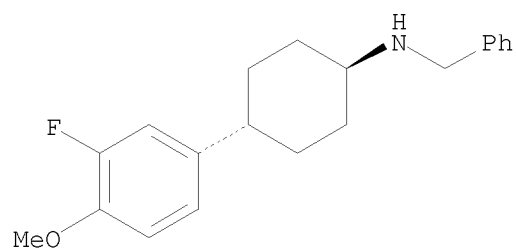


RN 178364-23-3 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-, trans-
(9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

Maier



RN 178364-24-4 CAPLUS

CN Benzenemethanamine, N-[4-(3-chloro-4-methoxyphenyl)cyclohexyl]-, trans-(9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.

